FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1932 N° A 2

THÈSE présentée pour le DOCTORAT en médecine

par

Julien-Joseph-Etienne WARTER

né à Schiltigheim (Bas-Rhin) le 3 juin 1909

Elève de l'école du Service de Santé Militaire
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher

(Travail de la Clinique Médicale A)

Président: M. MERKLEN, Professeur

Les Editions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université * Quai du Maire Dietrich 1
STRASBOURG
R. C. Strasbourg 3677

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1932 N. 42

THÈSE présentée pour le DOCTORAT en médecine

par

Julien-Joseph-Etienne WARTER

né à Schiltigheim (Bas-Rhin) le 3 juin 1909

Elève de l'école du Service de Santé Militaire
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher

(Travail de la Clinique Médicale A)

Président: M. MERKLEN, Professeur

Les Editions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université * Quai du Maire Dietrich 1
STRASBOURG
R. C. Strasbourg 3677

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	MERKLEN ✲ ⸸ I.
Assesseur		NICLOUX ✲ ⸸ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✲ ⸸ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ⸸ I.
Histologie		BOUIN O. ✲ ⸸ I.
Physiologie		SCHAEFFER ⸸ I.
Physique biologique		VLES ✲ ⸸ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✲ ⸸ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ⸸ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ⸸ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ⸸ I.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✲ ⸸ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ⸸ I. AMBARD ✲ ⸸ I.
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✲ ⸸ I. STOLZ ✲ ⸸ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ⸸ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ⸸ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ⸸ I.
Clinique neurologique		BARRE ✲ ⸸ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ⸸ I.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ⸸ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ⸸ I.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ⸸ I.
BELLOCQ ⸸ I.
GERY ⸸ I.
MM. FONTES ⸸ A.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ⸸ A.
BLUM (Paul) O. ✲ ⸸ I.
GELMA ⸸ I.
GUNSETT ✲ ⸸ A.
HANNS ✲ ⸸ A.
HUMBERT ✲ ⸸ A.
KAYSER
KELLER ⸸ I.
MM. KREIS ⸸ A.
LARROUSSE ⸸ A.
REISS
SIMON ✲ ⸸ A.
SIMONIN ✲ ⸸ A.
VAUCHER ✲ ⸸ A.
WEISS A.

Chargés d'un cours complémentaire :

MM. A. BOECKEL ✲ ⸸ A., MEYER M. ⸸ A., ROEDERER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR.

1) «De l'influence d'un effort musculaire intense (course) sur l'image blanche du sang périphérique (La leucocytose du mouvement et le rôle de la rate)«. (Archives des maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang, N° de décembre 1930) en collaboration avec H. Gounelle.

2) «Les variations de la pression du liquide céphalo-rachidien et de l'épreuve de Queckenstedt dans l'asystolie, avant et après le traitement digitalique. Leurs rapports avec la tension veineuse». (Société de Neurologie du Bas-Rhin. Séance du 19 novembre 1932), en collaboration avec J. Kabaker.

3) «Association de claudication intermittente et de dermatite chronique atrophiante (type Pick-Herxheimer)». (Société de médecine du Bas-Rhin. Séance du 27 novembre 1932), en collaboration avec le Prof. A. Hanns.

4) «Action de l'acétylcholine sur l'acidité du suc gastrique et son rapport avec le degré de cette acidité». (Société de Biologie de Strasbourg. Séance de décembre 1932) en collaboration avec le Prof. Pr. Merklen et J. Kabaker.

5) «Contribution à l'étude de la sécrétion du suc gastrique sous l'influence de l'histamine et de l'acétylcholine. Intérêt de cette étude dans certains cas pathologiques». (Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition, sous presse) en collaboration avec le Prof. Pr. Merklen et J. Kabaker.

A MES CHERS PARENTS

A qui je dois tout.
En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance infinie.

A MA SŒUR.

A MES FRÈRES.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PR. MERKLEN

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance et a exercé sur notre formation médicale l'influence la plus profonde. Nous garderons de nos années d'externat et d'internat passées dans sa clinique le souvenir le plus reconnaissant. Qu'il veuille bien agréer toute notre gratitude et notre attachement respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
A. HANNS

Qui a été notre chef de service et à qui nous devons une grande partie de notre instruction. Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de notre dévouement et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL FERRON,

Qui nous a initié à la pathologie externe et à l'anatomie médico-chirurgicale, nous dédions cet opuscule en témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. WAITZ,
Chef de clinique adj.
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,

Qui a bien voulu nous guider dans ce travail, nous exprimons notre très vive gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE H. GOUNELLE

Chef de Clinique Médicale
Licencié-ès Sciences

Qui a toujours fait preuve envers nous de la plus grande sympathie, nous tenons à exprimer toute notre amitié.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE STRASBOURG.

A MES CHEFS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DE STRASBOURG.

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES.

INTRODUCTION.

Nous rapportons dans ce travail les observations de deux cas de maladie de Gaucher que nous avons étudiés dans le service de notre maître, le professeur Merklen. La maladie de Gaucher rentre dans le cadre des *affections du système réticulo-endothélial.* On la considère à l'heure actuelle, comme un trouble du métabolisme, sur la nature duquel l'accord est loin d'être fait. Cliniquement, elle est caractérisée par une splénomégalie considérable, symptôme cardinal auquel s'associent quelques autres signes d'importance moindre, parmi lesquels émerge l'hépatomégalie. Histologiquement, elle est définie par la présence dans de nombreux organes, surtout dans la rate, le foie, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, de cellules de grande dimension, dites cellules de Gaucher. L'origine histiocytaire de celles-ci a été maintes fois démontrée ; leur protoplasme est infiltré par une substance spéciale, dont le constituant principal est un lipoïde du groupe des cérébrosides, la *cérasine* (Epstein, Lieb). Ces éléments, que nous décrirons en détail à propos de l'histologie de notre première observation, sont spécifiques de la maladie et leur présence chez un sujet suspect, permet d'affirmer le diagnostic d'une façon formelle.

L'étude de cette curieuse et rare affection s'est progressivement complétée au cours des années qui se sont écoulées depuis qu'en 1882 Gaucher l'a séparée dans sa thèse des autres splénomégalies. Les idées au sujet de cette maladie se sont remaniées depuis ce temps, et nous croyons qu'il n'est peut-être pas sans intérêt de suivre leur évolution jusqu'à nos jours et cela en considérant séparément les acquisitions cliniques, anatomiques, pathogéniques et thérapeutiques.

I. — Les acquisitions cliniques.

Bien décrit dans le travail inaugural de Gaucher, c'est certainement le tableau clinique qui a subi le moins de changements. Les signes essentiels sont déjà énumérés dans la thèse de Gaucher : la splénomégalie, l'hépatomégalie, la pigmentation des téguments, le syndrome sanguin (tendance aux hémorragies, anémie moyenne, leucopénie, absence de leucémie). L'observation princeps est celle d'une femme — or on sait que cette affection prédomine dans le sexe féminin —. Enfin Gaucher note déjà que c'est une maladie intercurrente (une tuberculose pulmonaire et péritonéale dans le cas qu'il rapporte) et non l'évolution du mal lui-même, qui emporte le malade.

Les publications des années suivantes ajoutent peu à cette symptomatologie :Toutefois Colier en 1895, puis Bovaird en 1900, signalent des cas familiaux appartenant à la même génération (l'hérédité gauchérienne, affirmée par Rettig, semble ne pas exister). *La chronicité* du mal est bien mise en évidence par Schlagenhaufer, Brill, Mandlebaum et Libmann. Mandlebaum semble avoir été le premier à décrire l'épaississement cunéiforme de la conjonctive que d'autres ont retrouvé depuis.

En 1921, Rusca signale le premier cas de maladie de Gaucher *chez un nourrisson.* Des publications analogues succèdent à la sienne : ce sont celles de Gerstl, Kraus, Reber, Nauwerk-Pick, Oberling et Woringer, Hamperl. Ainsi se constitue un tableau clinique nouveau dont les caractères principaux sont :

a) l'évolution très rapide vers la cachexie et la mort,

b) un syndrome nerveux spécial : coexistence d'idiotie complète et de rigidité musculaire,

c) l'absence d'anémie, de leucopénie et de troubles de la crase sanguine.

Pick, en 1924, isole une forme nouvelle de la maladie, *la forme osseuse,* dont il décrit en détail les traits anatomo-cliniques.

Quelques auteurs (Junghagen, Klercker, Welt, Rosenthal, Oppenheimer, etc..) se sont attachés depuis, à étudier les lésions radiologiques du squelette dans cette forme clinique spéciale.

Un autre fait mérite aussi d'être relevé : c'est la découverte récente par di Guglielmo de *cellules de Gaucher dans le sang circulant*.

*
* *

A mesure que la maladie est mieux connue, les publications de cas nouveaux sont *plus fréquentes*. On en compte de nos jours un centaine environ, dont 14 en France. Des *méthodes diagnostiques sûres* se sont en effet faites jour, à savoir la ponction de la rate (Bernstein, Reuben, Lippmann) et la biopsie de la moelle osseuse (Howland-Rich). Autrefois, seules l'autopsie ou la splénectomie permettaient d'identifier la maladie.

Notons cependant que le *diagnostic basé uniquement sur les signes cliniques est possible* (Brill, de Josselin de Jong, Van Heukelom, Mandlebaum, etc..) surtout chez le nourrisson à cause de l'association si spéciale du syndrome nerveux à la splénomégalie (Oberling et Woringer).

On voit donc que l'avis de Mienzil, qui affirme l'impossibilité du diagnostic clinique, est erroné.

II. — Les acquisitions anatomiques.

L'étude des modifications que les notions anatomiques ont subies depuis Gaucher est particulièrement intéressante, parce qu'elle nous fait assister à la découverte dans la plupart des organes, des cellules typiques, que l'on croyait primitivement limitées à la rate, avec envahissement secondaire du foie. Considérée tout d'abord comme une affection de la rate, la maladie que nous étudions frappe en réalité tout le système réticulo-endothélial.

Gaucher avait vu les lésions *de la rate et du foie*. Picou et Ramond, en 1896, trouvent le tissu gauchérien sur des coupes *de ganglions lymphatiques*. Brill, Mandlebaum et Libman le décrivent

les prēmiers dans la *moelle osseuse*, en 1905, ce que confirme Schlagenhaufer deux ans après : cet auteur conclut le premier à un *trouble systématisé aux organes hémo-lymphopoïétiques*.

L'identification de la forme du nourrisson a apporté une série de faits nouveaux, de première importance :

a) L'abondance des cellules typiques dans la rate, le foie et la moelle osséuse (Kraus, Oberling et Woringer), ce qui démontre que l'étendue des lésions ne dépend pas de la chronicité de l'affection et fait conclure que *la maladie est congénitale*.

b) La présence précoce et en grande quantité des cellules dans tous ces organes, ce qui fait justice de cette idée admise par les anciens auteurs, surtout par Schlagenhaufer et Risel, que les lésions débutent dans la ratē et se généralisent ensuite au foie, puis aux ganglions et au tissu médullaire.

c) La *présence de cellules dans d'autres organes* que la rate, le foie, les ganglions et la moelle osseuse : à savoir le thymus, les surrénales, les follicules lymphoïdes intestinaux et les amygdales.

d) Les lésions d'atrophie corticale, spéciales au nourrisson, bien décrites par Oberling et Woringer.

C'est aussi chez des nourrissons que Oberling et Woringer, puis Hamperl se demandent si *dans le poumon* il n'y a pas aussi des éléments gauchériens.

Toutefois les publications de cas de la maladie chez les nourrissons n'ont pas renversé le dogme énoncé par Pick, que le tissu caractéristique se rencontre uniquement dans la rate, le foie, la moelle osseuse et les ganglions. Pick va jusqu'à nier le bien-fondé des descriptions des cellules dans d'autres organes. Sokolowski par contre oppose la forme de l'adulte à la forme du nourrisson en disant quē chez l'adulte seuls la rate, le foie, les os et les ganglions sont touchés, que chez le nourrisson des cellules de Gaucher peuvent se rencontrer en plus dans les follicules lymphoïdes intestinaux, les surrénales, le thymus et les amygdales.

En 1924 *les lésions osseuses macroscopiques* sont pour la première fois bien analysées par L. Pick.

Le *problème de l'origine des grandes cellules* a été diversement résolu : nous n'entrerons pas dans les détails, mais nous signalerons que Cornil a parlé le premier de lésions du tissu réticulé. Avec Aschoff et ses élèves leur *provenance réticulo-endothéliale* a été affirmée : c'est ce qu'on admet de nos jours, tout en insistant sur ce point que certaines parties de ce système sont touchées au premier chef, et avant tout les *cellules réticulées,* tandis que les éléments endothéliaux restent presque indemnes.

III. — Les acquisitions pathogéniques.

Gaucher méconnait la nature de l'affection et la prend pour un «*épithélioma primitif de la rate*», mais il insiste sur son caractère de bénignité.

Picou et Ramond parlent d'épithélioma développé sur les enclaves intraspléniques de parties aberrantes du pancréas.

Cornil rejette ces interprétations qu'il remplace par celle de *l'hyperplasie des cellules du tissu réticulé.*

Cependant, et malgré la justesse des vues de Cornil, la théorie néoplasique garde le dessus avec Collier, Ménétrier et d'autres qui concluent à la nature endothéliomateuse de la maladie.

Bovaird, en 1900, reprend les idées de Cornil et écrit que la maladie de Gaucher est une hyperplasie endothéliale généralisée. Schlagenhaufer, en 1907, la prend pour une hyperplasie et une prolifération du tissu réticulé hémo-lymphopoïétique. Avec lui la nature des cellules frappées est définitivement déterminée ; mais celle du processus reste inconnue.

C'est Marchand, en 1907, qui fait entrer la pathogénie de la maladie dans la voie admise encore de nos jours, en montrant que les cellules réticulées ne sont pas hyperplasiques et que leur protoplasme n'est pas hypertrophié, mais que leur aspect résulte de *l'infiltration de leur cytoplasme par une substance étrangère.*

Les recherches en vue de l'identification de celle-ci restent longtemps sans résultat, parce qu'on persiste à n'employer dans les

analyses que des méthodes d'histochimie. Un caractère négatif est cependant vite mis en valeur, à savoir qu'il ne s'agit *pas d'un corps gras*. Les solvants des graisses n'arrivent pas en effet à modifier l'aspect des cellules, qui ne prennent d'ailleurs pas les colorants des lipides.

Le Soudan III et le Scharlach colorent les cellules en rose, les réactions de Millon et xanthoprotéiques semblent positives, si bien que Risel croit être en présence d'une substance analogue à la hyaline et à la substance amyloïde, en tout cas albuminoïde. Kraus, Barat, Aschoff et Pick pensent de même.

Les recherches sont entrées dans une phase nouvelle avec l'emploi des méthodes d'analyse de la chimie organique. Aiello croit qu'il s'agit d'hydrates de carbone. Mais bientôt Epstein et Lieb tranchent la question, partiellement tout au moins. Ces auteurs insistent sur le fait que la substance de Gaucher ne renferme ni graisses, ni lipoïdes du type cholestérine ou lécithine ; mais qu'elle est alcoolosoluble : Ils constatent que la plus grande partie en est *faite de cérasine, corps appartenant au groupe des cérébrosides* ou *sphingo-galactosides*.

On pense à l'heure actuelle *qu'il circule dans le sang des produits anormaux,* résultant peut-être de la dégradation incomplète de certaines substances, et que les cellules réticulo-endothéliales fixeraient électivement. On rapproche souvent la maladie de Gaucher des expériences de bloquage du système histiocytaire par des colorants ou des métaux colloïdaux. Un certain nombre d'expériences semblent appuyer cette manière de voir : Anitschkow a pu reproduire sur des animaux des lésions du type gauchérien en les nourrissant avec de grandes quantités de cholestérine. Kuczynski a réalisé des faits analogues sur le rat et la souris avec une nourriture riche en caséine. Les infiltrations lipoïdiques dans des cas de diabète avec lipémie (Schultze, Fahr, Stamm, Lutz, etc..) rappellent celles de l'affection que nous étudions et parlent en faveur de la même interprétation.

Si bien que pour la plupart des auteurs la maladie de Gaucher serait due à des troubles de certains métabolismes (ceux des protéi-

des et lipoïdes). Pour certains cependant, elle résulterait d'une activité anormale des cellules réticulo-endothéliales (Kraus).

La *maladie de Gaucher fait partie de ce que Epstein appelle les lipoïdoses généralisées :* elle serait la lipoïdose à cérébrosides ; la maladie de Niemann-Pick, affection voisine, la lipoïdose à phosphatides ; la maladie de Schüller-Christian, la lipoïdose à cholestérides.

La cause précise de la maladie est inconnue.

IV. — Les acquisitions thérapeutiques.

La vraie nature de la maladie nous échappe encore et on n'est donc pas arrivé à une thérapeutique logique. La splénectomie, tentée pour la première fois par Picou et Ramond, aurait connu des succès, mais la chronicité naturelle de la maladie les rend très discutables. A part cette opération, on est réduit à des médications purement symptomatiques.

* * *

Dans ce travail notre but n'a pas été de faire une revue générale de la maladie, avec mise au point de toutes les questions qu'elle pose. Celui qui serait tentée de la faire trouverait dans cette thèse une bibliographie aussi complète que possible et qui pourra lui être utile.

Nous voulons à propos de deux maladés apporter quelques précisions sur certains points, les lésions osseuses entre autres. Nous voulons aussi insister sur des faits nouveaux qui permettent de conclure d'une manière nette à l'*existence d'une forme pulmonaire de la maladie de Gaucher*. Notre première observation en constitue la preuve anatomique ; la deuxième la confirmation clinique, par la présence de cellules de Gaucher dans les crachats.

Voici le plan de notre étude :

CHAPITRE I. : Nous y exposons notre première observation, d'intérêt avant tout anatomo-pathologique.

CHAPITRE II. : Il est consacré au second malade, et a surtout un caractère clinique.

CHAPITRE III. : Considérations thérapeutiques.

CHAPITRE IV. : Conclusions.

CHAPITRE Ier.

OBSERVATION No 1.

Notre première observation est celle d'un sujet allemand, âgé de 27 ans et demi, qui est un vieil habitué du service. C'est sa troisième hospitalisation, au moment où nous le voyons. Nous le savons atteint de maladie de Gaucher, car il a été splénectomisé à Heidelberg en 1914 et l'examen microscopique de la rate, dont les résultats ont été communiqués à l'un de nos prédécesseurs par le Prof. Moro de Heidelberg, a montré dans le tissu splénique la présence des cellules caractéristiques de cette affection. Voici les traits principaux de ce cas : *Splénectomie. Hépatomégalie énorme. Ascite. Longue survie après la splénectomie. Lésions gauchériennes diffuses. Atteinte typique des poumons.*

Examen du malade.

Il s'agit d'un individu de grande taille, très amaigri, qui se plaint d'une forte tension abdominale et d'une gêne considérable de la respiration.

Il est assis *anhélant* dans son lit, soutenu par une pile d'oreillers. Ce qui nous frappe d'emblée, c'est la cyanose des lèvres et des mains et un teint brunâtre de la face. Si nous le découvrons, nous remarquons que la *pigmentation* occupe tous les téguments d'une façon discrète, mais qu'elle est très accentuée au niveau de l'abdomen. Les membres ne présentent pas d'anomalie ; signalons cependant un œdème occupant les pieds et le tiers inférieur des jambes et cachant la saillie des malléoles.

Mais ce sont là des symptômes secondaires : la note dominante dans le tableau clinique est le volume énorme du ventre, dont l'ampleur fait un contraste saisissant avec l'amaigrissement du

thorax et de la face, et la gracilité des membres. C'est par l'abdomen que nous allons commencer l'examen.

1. — *L'abdomen. L'ascite.*

L'abdomen est extrêmement distendu. En position assise sa partie inférieure repose sur la face antérieure des cuisses. La démarche du malade est caractéristique : le tronc rejeté en arrière fait équilibre au poids abdominal et une forte cambrure lombaire se dessine ; le sujet s'avance lentement avec une sorte de mouvement de dandinement.

L'ombilic est déplissé. Une partie de la peau de l'hypochondre gauche est soulevée elle aussi et forme une saillie appréciable au-dessus du plan de la région : cette hernie se réduit d'ailleurs facilement et le doigt explorant la paroi sous-jacente y sent un hiatus par où la pression intrapéritonéale exerce son action.

Cette distension abdominale est en grande partie due à la présence de liquide : de *l'ascite,* en effet, nous trouvons tous les signes : matité étendue en croissant, flot très net, déplacement de l'aire de la matité quand le sujet se retourne dans son lit.

Pas de circulation collatérale. Pas d'œdème du scrotum.

La *ponction exploratrice* est aisée : nous la pratiquons dans la fosse iliaque gauche, l'hépatomégalie présentée par le malade rendant une ponction du côté droit contre-indiquée. Le liquide, qui s'écoule avec force est séro-fibrineux et citrin. Ses caractères sont ceux d'un transsudat : faible densité (1012), réaction de Rivalta négative ; teneur en albumine de 25 g 0/00. Le culot de centrifugation montre la rareté des éléments : quelques cellules endothéliales et quelques macrophages. A aucun moment nous n'y trouvons de cellules gauchériennes.

Deux inoculations au cobaye sont négatives.

2e. — *L'hépatomégalie.*

L'évacuation de l'ascite facilite singulièrement l'exploration des organes intraabdominaux, et aussitôt fixe notre attention sur le *volume extraordinaire du foie.* Celui-ci occupe tout l'étage supé-

rieur de l'abdomen ; le lobe droit prend même contact avec la crête iliaque du même côté.

Le bord inférieur est induré, presque tranchant et monte de la crête iliaque droite vers l'hypochondre gauche, où il disparaît derrière les côtes, au niveau du 9e cartilage costal.

La surface du foie est lisse, dure, légèrement sensible à la pression ; l'organe donne un signe du glaçon typique quand on déprime brusquement la paroi abdominale sus-jacente.

La percussion, montrant que la limite supérieure du foie occupe le 6e espace intercostal, confirme encore le diagnostic d'hépatomégalie.

Par ailleurs, à part un peu de subictère des conjonctives, et de l'urobilinurie, il n'y a *aucun symptôme traduisant un mauvais fonctionnement du foie*. Dans les urines en particulier, les pigments et sels biliaires font défaut. Pas de glycosurie alimentaire.

3e. — *Constatations hématologiques.*

De nombreux examens de sang sont pratiqués chez notre malade : ils donnent toujours sensiblement les résultats suivants :

Les hématies sont au nombre de 6.060.000. Le taux de l'hémoglobine : 90%. Valeur globulaire : 0,75. Résistance globulaire : l'hémolyse commence à 4,5 ; elle est totale à 3,5.

Chiffre des leucocytes : 12.300. La formule sanguine est normale : polynucléaires neutrophiles 62%, polynucléaires éosinophiles : 3%, basophiles 1%, lymphocytes 16%, moyens mononucléaires 5%, monocytes et cellules endothéliales 13%. Les hématies ne montrent pas de formes anormales : pas d'anisocytose, pas de poïkilocytose, pas de polychromatophilie. *Nous n'avons pas rencontré de cellules de Gaucher* sur nos étalements.

Nous ne trouvons pas de troubles de la crase sanguine : *Les hématoblastes sont de 210.000 ;* le temps de saignement est de 1 minute et demie ; le temps de coagulation de 10 minutes. La rétraction du caillot est complète au bout de 6 heures.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang (le malade nie d'ailleurs toute infection vénérienne).

L'examen chimique du sang montre une cholestérinémie de 1g,40; *l'insaponifiable X est de 3gr,58*. La réserve alcaline, la glycémie et les chlorures sont dans les limites normales.

4e. — *Appareil circulatoire.*

Cliniquement, pas d'anomalies notables. Le pouls est petit, à 85 par minute. La tension artérielle est un peu basse: 100/75. L'examen du cœur est normal.

Radiologiquement, le volume du cœur n'est pas agrandi; cependant ses limites sont un peu floues et quelques traînées fibreuses les estompent; les battements n'en sont pas très visibles. Le radiologiste pense à un processus péricarditique ancien (symphyse péricardique) et en effet le malade a été traité en 1929, dans le service, pour péricardite avec épanchement.

5e. — *Les poumons.*

Une expectoration peu abondante, purement muqueuse et de la toux nous font examiner les poumons avec soin. Un peu de submatité aux deux bases et quelques râles sous-crépitants disséminés sont les seuls faits à retenir.

Les poumons s'éclaircissent normalement devant l'écran radioscopique.

Les crachats ne renferment pas de bacilles de Koch ni aucune autre espèce microbienne particulière. La cytologie de l'expectoration n'a pas été spécialement étudiée.

6e. — *Appareil urinaire.*

Le malade, qui avait présenté de l'albuminurie à son entrée à la clinique, a environ un litre d'urine par jour. Ces urines sont claires et ne contiennent ni albumine ni glucose; pas de dépôt après centrifugation. L'urobilinogène et l'urobiline sont les seuls corps pathologiques que nous puissions y déceler.

7e. — *Le système nerveux* est cliniquement indemne.

8e. — Il en est de même pour l'*appareil digestif*. L'appétit est excellent, la digestion normale et les selles régulières. La langue, les dents et la bouche ne présentent rien de particulier. Les amygdales sont un peu augmentées de volume. Pas d'hémorragies occultes.

9e. — Le malade ne se plaint pas de douleurs osseuses. La percussion *des os* n'en montre pas de sensibilité anormale.

10e. — *Ganglions*.

Les différents territoires ganglionnaires ne montrent pas trace d'adénopathies.

11e. — *Les yeux* ne présentent pas d'anomalie visible. Le malade ne se plaint pas de la vue. Le fond d'œil n'a pas été examiné.

ANTÉCÉDENTS DU MALADE

Le passé pathologique du malade remonte à l'âge de 4 ans: les premiers troubles ont consisté en saignements du nez, accompagnés d'une grande fatigue. Les dires du malade sont confirmés par l'observation que nous avons sous les yeux et qui a été adressée très aimablement à M. Schneegans, interne du service à l'entrée du malade à la clinique médicale A. en 1929, par le prof. Moro de Heidelberg. Voici la reproduction de celle-ci:

«Fritz, Daniel K., âgé de 9 ans; admis à la clinique infantile le 28. 1. 1914; sorti le 2. 2. 1924.

Début de la maladie il y a cinq ans. Premiers symptômes: Lassitude, épistaxis violentes. Depuis ce temps n'a plus eu d'hémorragies. En même temps augmentation de l'abdomen. A l'âge de 5 ans on constate la splénomégalie (Prof. Arnsperger de Dresde).

Il est alors soumis à un traitement radiothérapique. Les séances d'irradiation sont faites depuis, avec de petites interruptions de temps en temps, et toujours avec des effets visibles, mais passagers. En même temps on lui administre de l'arsenic (Arsitine, liqueur de Fowler, etc..).

Splénomégalie et hépatomégalie. Pas d'augmentation de volume des ganglions.

Subjectivement pas de troubles; jamais de douleurs.

A l'heure actuelle l'appétit est bon; malade gai et d'intelligence vive. Aspect très pâle.

A l'âgē de 7 ans on lui fait, à Heidelberg, des injections de thorium X et de la radiothérapie. Depuis quatre semaines son ventre augmente de plus en plus et son état général devient mauvais. Pas de troubles subjectifs. Jamais de température.

Examen médical.

Enfant très grand pour son âge. Maigre. La distension très accentuée de l'abdomen est frappante. Pannicule adipēux et masses musculaires peu développées. Téguments de la face très pâles. Ne semble pas extrêmement anémique.

Subjectivement, il n'a pas l'air de se sentir malade.

Sujet très gai, agile, très remuant.

Téguments: Plusieurs cicatices dues à des chutes faites par l'ēnfant. A la cuisse gauche coloration bleuâtre (ecchymose) venant également d'un traumatisme. Pas d'hémorragies autres.

Pas d'adénopathies palpables.

Cyphoscoliose légère vers la gauche.

Pouls: Bien frappé, légèrement irrégulier. Bruits du cœur normaux. Matité cardiaque pas augmentée.

Poumons: Percussion et auscultation normales.

Abdomen: Fortement distendu.

Rate: La cavité abdomiale est occupée dans sa totalité par une tumeur dure, de surfacē lisse, qui traverse la ligne médiane vers la droite au-dessus de l'ombilic, qui se continue au-dessous de l'ombilic jusqu'à la symphyse pubienne, dans le prolongement de la ligne parasternale droite. Le bord antérieur crénelé porte trois incisures, dont l'inférieure limite une sorte de lobe.

Foie: Dépasse le rebord costal; surface lisse, très dure.

Pas de signes d'ascite.

Organes génitaux: sans particularités.

Les réflexes sont normaux.

Nombreuses *dents* cariées. Les incisives et les canines sont couvertes d'un tartre gris-noirâtre.

Langue : non saburrale.

Amygdales : petites.

Sang : Hémoglobine : 45% (Sahli) ; Hématies : 4.400.00 ; Leucocytes : 2.200.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 48%, petits lymphocytes 40%, grands lympthocytes 6%, monocytes 6%. Polynucléaires éosinophiles 0% ; basophiles 0%.

Urines : Pas d'albumine. Pas de sucre. Traces d'urobiline. Pas d'urobilinogène.

Selles : Pas de sang chimiquement décelable.

Wassermann : négatif.

Le 2 février 1914 il retourne chez lui et son médecin lui fait une curē de salvarsan. Pas de succès. Cinq semaines après il revient à la clinique pour splénectomie. Celle-ci est pratiquée le 3 avril 1914 par le professeur Wilms.

Examen histologique de la rate : Aspect typique de la splénomégalie de Gaucher avec les grandes cellules caractéristiques dans la rate et les ganglions du hile splénique».

Depuis ce temps jusqu'à sa première admission à la Clinique Médicale A (le 27 février 1929) F. K. semble avoir mené une vie normale et sans incidents pathologiques. Il nous affirme n'avoir jamais été malade pendant cette longue période de quinze ans et avoir pu vaquer comme tout autre à ses occupations journalières. Au cours de nos recherches bibliographiques sur la maladie de Gaucher, nous avons trouvé quelques rēnseignements sur le malade dans le travail de A. W. Fischer : «Zur Pathologie und Chirurgie der Gaucherschen Krankheit. Indikationen und Erfolgsaussichten der Spenektomie». Notre cas figure dans la statistique portant sur les malades splénectomisés, sous la rubrique : cas nº 38 (de Moro-Wilms ; non publié). Nous y voyons que plusieurs examens de sang ont été pratiqués chez lē malade ; l'augmentation des leucocytes consécutive à l'opération y est indiquée avec beaucoup de

netteté. En effet nous lisons : 15 jours après l'opération : Hématies 4.000.000, Hémoglobine 62, Leucocytes 32.000 (2.200 globules blancs avant l'intervention).

Hématies 4.000.000, Hémoglobine 62, Leucocytes 32.000 (2.200 globules blancs avant l'intervention).

En 1917 le sang présente l'aspect suivant : Hématies 4.330.000, Hémoglobine 67%, Leucocytes 15.400. En 1919 : les hématies sont au nombre de 3.950.000 ; la quantité d'hémoglobine de 66%.

Jusqu'en février 1929 l'état de santé du malade est satisfaisant à tous les points de vue. Mais à partir de cette époque une série d'accidents viennent compliquer l'évolution apparemment bénigne de l'affection dont il est atteint. En effet *le 20 février 1929* une dyspnée nocturne violente s'installe, qui s'accentue quand le malade se retourne dans son lit ; en même temps celui-ci éprouve de violentes douleurs rétosternales et précordiales et une sensation de pesanteur très désagréable dans l'abdomen. Dans ces conditions il se fait admettre à la clinique, où il *reste du 27 février au 16 octobre de la même année.*

L'examen clinique, dont les détails sont consignés dans le dossier du malade, insiste sur les points suivants :

1) *Hépatomégalie considérable.* Le foie descend dans les deux fosses iliaques et son bord inférieur s'arrête à 4 travers de doigts de la symphyse pubienne ; il est dur et douloureux à la pression.

2) *Pleurésie sèche* du côté droit.

3) *Péricardite avec épanchement :* en effet la matité précordiale est très augmentée, la matité absolue se confond avec la matité relative ; l'angle cardio-hépatique est obtus ; signe de Pins net ; espace de Traube mat. Bruits du cœur sourds et lointains. La radioscopie confirme ce diagnostic en montrant une ombre cardiaque, dont les limites ne sont pas animées de battements.

4) *Evolution fébrile,* la température oscillant pendant 3 mois entre 38° et 37°,5.

Une ponction péricardique est tentée, mais on ne réussit pas à ramener du liquide, de telle sorte que la vraie cause de la péricardite ne peut être déterminée : cependant il y a de fortes présomptions en faveur d'un processus tuberculeux, d'autant plus que le traitement au salicylate est resté sans effets.

La thérapeutique est d'ailleurs purement symptomatique : Tonicardiaques, révulsion thoracique, diurétiques, antiseptiques généraux (urotropine, etc...).

L'état s'améliore peu à peu : l'épanchement péricardique tarit, mais si à la sortie du malade les contractions des oreillettes sont nettement visibles à la radioscopie, les ventricules par contre gardent une certaine rigidité ; on conclut à *symphyse du péricarde*. Le foie diminue de volume et les douleurs à la palpation disparaissent. La pleurésie guérit elle aussi sans laisser de traces cliniquement appréciables. C'est dans ces conditions que le malade quitte le service le 16 octobre 1929.

Il y revient *le 7 février 1930* et présente le tableau clinique d'une *hyposystolie*. Il a pu travailler entre temps, mais dyspnée d'effort et palpitations l'ont beaucoup gêné.

Des œdèmes malléolaires existent le soir pour disparaître le matin, puis à la fin persistent définitivement. La pesanteur abdominale a aussi augmenté. L'examen montre des œdèmes des malléoles, un foie à nouveau très gros et douloureux, des râles de stase aux basès pulmonaires avec submatité à la percussion, un cœur très rapide (110 pulsations par minute). Les urines contiennent outre l'urobiline et l'urobilinogène, encore des traces d'albumine. Un traitement antiasystolique et général est institué ; on a vite raison de la plupart de ces troubles, mais la dyspnée d'effort persiste encore le *22 juin 1930* quand le malade rentre chez lui.

Il peut alors travailler un jour sur deux (il est employé de bureau) : mais la tension abdominale augmente de plus en plus au début de l'année 1931. Le volume du ventre augmente et entraîne une troisième hospitalisation *le 24 septembre 1931* : on constate alors pour la première fois la présence d'*ascite* qui augmente de

plus en plus et que l'on ponctionne au début *tous les 10 jours environ*. Le traitement tonicardiaque n'a pas d'effets sur l'ascite. C'est dans ces conditions que nous le voyons le 1er janvier 1932.

Antécédents héréditaires et collatéraux

Le père du malade est bien portant. La mère est morte d'une affection cardiaque selon les dires du malade.

Il n'a qu'une sœur, qui serait en bonne santé.

Evolution

Nous observons le malade du 1er janvier jusqu'au *18 février 1932*, date à laquelle il est mort.

La thérapeutique médicamenteuse est la suivante : Tonicardiaques, expectorants, diurétiques. Seul parmi les diurétiques le *neptal* semble agir sur l'ascite en provoquant une débâcle urinaire de 4 à 6 litres ; mais il fatigue considérablement le malade : aussi avons-nous rapidement cessé de l'employer.

Seules les *ponctions évacuatrices de l'ascite* soulagent le malade et font diminuer en même temps que ses œdèmes, sa forte dyspnée. Elles sont répétées au début tous les 10 jours ; puis comme le liquide se reforme de plus en plus rapidement, nous y avons recours à des intervalles plus rapprochés. Nous avons retiré chaque fois 5 à 6 litres, en tout une quarantaine de litre environ. Malgré toutes nos précautions, la plaie faite par le trocart se *fistulise* après les dernières ponctions.

Au début de février, *furonculose* très tenace au niveau du flanc gauche et du dos, qui persistera jusqu'à la fin.

Le 16 février au soir, le malade nous signale quelques douleurs dans le bas-ventre, douleurs qui prennent l'allure de coliques. L'examen local ne nous montre rien. Le lendemain son état général est très touché : faciès anxieux, dyspnée intense avec cyanose des lèvres, nez pincé, yeux excavés, langue saburrale.

Le malade a des nausées et de fortes douleurs, généralisées à présent à tout l'abdomen. Celui-ci est ballonné et très sensible

à la palpation. La paracentèse ramène un *liquide louche,* presque purulent, dont le culot de centrifugation montre une forte prédominance de polynucléaires neutrophiles. Leucocytose sanguine de 21.000 éléments. Nous portons le diagnostic de péritonite aiguë.

Le 18 février au matin : hyperthermie (39°), vomissements, collapsus cardiaque et exitus.

CONSTATATIONS ANATOMIQUES. (Melle Hoerner)*.

I. — Examen macroscopique.

L'autopsie est effectuée 35 minutes après l'exitus.

Homme jeune, grande taille, état général mauvais, constitution moyenne. Abdomen bombé. Pas de rigidité cadavérique. Lividités très étendues. Face pâle .Pupilles rondes, égales, en position moyenne. Conjonctives sans particularité. Denture assez bonne.

Téguments : pâles, pigmentation brune de la peau du ventre. Multiples furoncles dans la région du flanc gauche et le dos. Œdème et varicosités de la région malléolaire et des pieds. Pas d'infiltration macroscopique des téguments.

Organes génitaux externes sans particularités.

Ouverture du cadavre : Pannicule adipeux presque inexistant. Masses musculaires : faibles, amaigrissement extrême au niveau de l'abdomen ; pas d'infiltrations visibles.

Vaisseaux du cou vides. Hauteur du diaphragme : 5e espace à droite, 6e à gauche.

Péricarde : Symphyse complète, fibreuse, impossible à détacher, mais un peu lâche ; il y a un certain jeu entre le péricarde et l'épicarde.

Cœur : Volume et forme : normaux. Arrêté en systole. Pointe à gauche.

---

* Nous tenons à exprimer tous nos remerciements à Melle Hoerner, chef de travaux à l'Institut d'Anatomie pathologique, qui a bien voulu très aimablement nous aider de ses conseils dans l'interprétation des lésions présentées par ce malade.

L'endocarde paraît un peu épaissi et nacré. Les valvules sont lisses, délicates; leur bord est légèrement épaissi.

Le myocarde est flasque, brun un peu foncé. Scléroses, pas d'infiltration.

Les coronaires: perméables, lisses, un endroit calcifié au niveau de la coronaire antérieure.

Aorte: 1) intrapéricardique: lisse, souple;

2) thoracique: plusieurs stries longitudinales épaisses de 3 à 4 mm., jaune pâle, d'infiltration lipoïdique de l'intima;

3) abdominale: idem.

Autres vaisseaux: quelques artères paraissent un peu épaissies, (artère pancréatique et quelques artérioles péritonéales en particulier).

Plèvres: Lisses.

Poumons: 1) *Droit:* Poids 450 gr. volume normal. Couleur normale. Anthracose moyennement prononcée. Plusieurs foyers irrégulièrement répartis de congestion, ne plongeant pas dans l'eau. Ces foyers se trouvent dans les parties postérieures et inférieures des lobes supérieur et inférieur et ont une disposition hypostatique.

A la coupe: congestion par petits foyers irrégulièrement dispersés dans tout le poumon. Anthracose prononcée.

2) *Gauche:* Poids 320 gr. Normal, peu de congestion hypostatique.

A la coupe il est normal.

Bronches: Sans particularités.

Bouche: normale.

Langue: normale. Pas d'hypertrophie du système lymphoïde de la base.

Pharynx: normal. Amygdales un peu plus volumineuses que normalement.

Œsophage: normal.

Abdomen:

Péritoine: péritonite séro-fibrineuse généralisée. 3560 cm^3 de

liquide louche, jaunâtre, riche en fibrine. Péritoine dépoli et congestionné.

Mésentère : Assez riche en graisse.

Ganglions : Tous augmentés de volume, tantôt jaune pâle, tantôt infiltrés par une masse ou des traînées blanchâtres plus pâles que le fond. Les ganglions varient de taille depuis le volume d'un noyau de cerise à celui d'une noisette non décortiquée, aplatis et plus volumineux encore au niveau du hile du foie où ils sont d'ailleurs de teinte plus foncée, un peu brunâtre. Ils sont toujours fermes.

Jéjunum : dépôts fibrineux accolés. Muqueuse tomenteuse, très œdémateuse, jaune pâle.

Iléon : Légère congestion, pas de réaction hyperplasique des plaques de Peyer.

Coecum et côlons : normaux.

Appendice : un peu augmenté de volume ; un peu livide.

Estomac, duodénum : normaux.

Pancréas : jaune pâle, ferme.

Pas de rate aberrante. Splénectomie il y a 18 ans.

Larynx : normal.

Thyroïde : ferme, rouge intense.

Thymus : noyé dans la graisse.

Ganglions thoraciques : sauf 2 ou 3 petits ganglions anthracosiques hilaires, ils ne sont pas augmentés de volume ; quelques-uns légèrement roses.

Voies biliaires : normales. *Vésicule :* paroi lisse, souple.

Foie : Poids 6.800 gr. Volume énorme. Capsule un peu épaissie. Surface lisse. Densité un peu augmentée, friabilité diminuée, mais pas de sclérose appréciable. Elasticité un peu diminuée. Dessin complètement bouleversé, aspect d'un mélange diffus de particules brunes, grosses comme une grosse tête d'épingle à une lentille, à limites floues, alternant avec une infiltration jaune, très pâle, à limites floues. Le tout mélangé à la façon d'une chair de saucisse. On ne distingue plus aucune orientation lobulaire.

Surrénales : normales.

Uretères : idem.

Reins : graisse périrénale abondante.

1) *Droit :* 320 gr., volumē normal. Toutes les parties paraissent augmentées de volume ; très forte congestion, pas d'infiltrations localisées perceptibles.

Bassinet, artères rénales : normaux.

Décapsulation : facile et complète.

Surface décapsulée lisse, rouge intense.

2) *Gauche :* 240 gr. Sans cela, idem.

Rectum ,testicules, prostate : sans particularités.

Encéphale : Crâne un peu épais. Dure-mère : normale.

Pie-mère : congestion, granulations de Pacchioni assez marquées.

Cerveau ferme, un peu succulent.

Dessin normal. Plexus choroïdes congestionnés.

Os : Moelle osseuse rouge, succulente dans la colonne vertébrale ; sèche jaunâtre et peu abondante dans le fémur.

Diagnostic anatomo-pathologique : Hépatomégalie gauchérienne. Ascite. Symphyse du péricarde. Péritonite fibrino-purulente généralisée.

II. Etude histologique.

L'examen histologique nous a permis de trouver des éléments gauchériens dans *le foie, les ganglions viscéraux, la moelle osseuse et, fait capital, dans le poumon.*

M.M. Redslob et Géry en ont également constaté dans la choroïde de l'œil.

Avant de détailler les lésions de ces organes, nous rappellerons brièvement les caractères essentiels des cellules de Gaucher, qui sont, nous l'avons déjà dit, tout à fait particulières à la maladie que nous étudions.

Ce sont des éléments volumineux, à contour plus ou moins régulier, arrondi ou polygonal. Leurs limites sont floues. Le noyau

est petit, clair, à chromatine délicatement charpentée; il est situé très souvent à la périphérie de la cellule; certains éléments en contiennent plusieurs; un ou plusieurs nucléoles sont facilement visibles. Nous n'avons jamais rencontré de mitoses. Le cytoplasme est pâle; il apparaît légèrement rosé avec les colorations habituelles (hématoxyline, éosine), et il est tantôt finement réticulé, tantôt il prend un aspect feuilleté particulier. Il s'y trouve souvent des granulations brunes qui sont du pigment ferrugineux. La cellule de Gaucher est donc bien un élément phagocytaire.

Nous décrirons successivement les lésions qui ont été rencontrées dans le poumon, le foie, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et l'œil.

1°. — *Lésions gauchériennes du poumon.*

En examinant le poumon en partant de la plèvre, on constate que les cellules pleurales de recouvrement sont aplaties et ne montrent pas de réaction pathologique: en particulier elles ne sont pas touchées par l'infiltration gauchérienne. Immédiatement au-dessous, le feuillet pleural est infiltré par de grandes cellules polygonales, peu colorées et légèrement chargées de pigment brun; ce sont là *des éléments gauchériens typiques*. Ils s'insinuent isolés ou par petits groupes, entre les lames minces du tissu collagène et élastique du feuillet pleural viscéral. Cette infiltration n'est pas homogène et il y a des endroits plus touchés que d'autres; en certains points, elle fait totalement défaut. En une place nous avons vu les cellules s'amasser en un groupe important, constituant en quelque sorte une cellule géante. La présence de cette infiltration, accompagnée d'une légère réaction sclérogène a épaissi le feuillet pleural. Nous notons également que les grandes cellules sont plus nombreuses aux endroits riches en capillaires et vaisseaux lymphatiques.

Pour ce qui est du parenchyme pulmonaire proprement dit, nous remarquons par-ci par-là un *épaississement frappant des cloisons alvéolaires dû à la présence à l'intérieur de celles-ci de cellules de Gaucher typiques* (voir planche II, fig. 5): ce sont là en-

core des éléments volumineux mal délimités, provenant sans doute de la transformation des histiocytes des cloisons alvéolaires. Le noyau en est pâle, à peine cyanophile, le cytoplasme en est réticulé. La lumière des alvéoles est considérablement réduite ; il en est de même pour celle des capillaires ; il est probable d'ailleurs que *les cellules de la paroi des capillaires sont touchées par l'infiltration* et nous voyons parfois des globules blancs et rouges au contact immédiat des cellules de Gaucher. La transformation des cellules des capillaires a déjà été signalée dans la rate par Oberling. De temps en temps nous rencontrons des globules rouges dans les grandes cellules. Parfois nous trouvons des *cellules de Gaucher dans les vaisseaux pulmonaires,* en particulier dans les veines.

Nous voyons en plus la présence de nombreux éléments chargés de pigment brun en très grande abondance. Ils sont très nombreux dans certains alvéoles pulmonaires qu'ils remplissent quelquefois en totalité. Ailleurs ils tapissent la paroi alvéolaire ; quand ils desquament, on voit que la paroi est dépourvue localement de sa cellule de recouvrement. Ces cellules assez volumineuses sont très chromophiles, le noyau en est dense, mais assez peu visible à cause de la forte surcharge du cytoplasme en pigment. Les limites cellulaires sont nettes et ces éléments rappellent de près les «*cellules cardiaques*» ; notons d'ailleurs la forte congestion des vaisseaux pulmonaires.

L'épithélium alvéolaire est très bien conservé en beaucoup d'endroits ; en d'autres il est remplacé par les macrophages que nous venons de décrire. Le revêtement épithélial ne paraît nullement influencé par la présence des cellules de Gaucher dans la cloison alvéolaire. Jamais nous n'observons la transformation gauchérienne des cellules pigmentées que nous signalons plus haut et si elles sont phagocytaires comme les cellules de Gaucher proprement dites, elles en diffèrent par contre morphologiquement et histo-chimiquement.

Les vaisseaux de grand calibre, ainsi que les bronches sont normaux.

2°. — *Lésions hépatiques.*

Le foie présente *l'aspect typique* du foie gauchérien. La *structure lobulaire est complètement bouleversée.* Au faible grossissement on voit des plages rouge-violacées, vestiges du parenchyme, sur un fond presque homogène, rose-pâle, d'infiltration gauchérienne diffuse. Les travées et cellules hépatiques persistantes se groupent souvent autour d'un espace-porte ou d'une veine centro-lobulaire, alors que le reste du lobule disparaît complètement, remplacé qu'il est par les cellules de Gaucher et une réaction sclérogène prononcée.

En prenant le fort grossissement, nous voyons que les cellules de Gaucher occupent non seulement les zones rose-pâle où le parenchyme fait totalement défaut, mais qu'elles s'insinuent entre les travées persistantes, au contact direct des cellules hépatiques, rétrécissant ainsi considérablement la lumière des capillaires. Les éléments nobles se moulent sur les cellules de Gaucher sous la pression de celles-ci, montrent différents aspects de dégénérescence cellulaire et finissent par disparaître. Remarquons aussi qu'*en certains endroits la cellule de Gaucher est située entre les éléments hépatiques et les cellules de Kupffer, bien visibles.* Nous verrons plus loin l'importance de ce fait dans l'histogénèse des éléments gauchériens du foie.

En même temps, il se fait une *réaction de sclérose assez prononcée,* autour des espaces portes et les veines sus-hépatiques d'où partent de nombreuses lames collagènes qui finalement constituent un réseau parcourant tout l'organe.

Nous n'avons remarqué aucune réaction hyperplasique du parenchyme hépatique. Les conduits biliaires au niveau des espaces-portes sont collabés. La capsule de Glisson est épaissie et infiltrée par les lymphocytes.

3°. — *Lésions de la moelle osseuse.*

Au niveau de la moelle osseuse nous trouvons *une infiltration dense et généralisée* par les cellules typiques de la maladie, avec réaction myélocytaire assez prononcée. Nous renvoyons pour

plus de détails aux mémoires de Pick et d'Oberling, les lésions n'ayant dans notre cas aucun caractère particulier.

4°. — *Lésions des ganglions lymphatiques intraabdominaux.*

Le tissu lymphoïde est complètement remplacé par une *nappe à peu près homogène de cellules de Gaucher* et la structure des ganglions est totalement bouleversée.

5°. — *Lésions oculaires.*

MM. Redslob et Géry ont également constaté dans notre cas la présence de cellules gauchériennes dans la choroïde, fait signalé pour la première fois dans la littérature. Pour plus de détails, voir: «Localisations oculaires dans la maladie de Gaucher» par E. Redslob et L. Géry (Annales d'Oculistique 1932, N° de novembre, p. 865).

Sur les coupes d'autres organes nous ne voyons rien de spécial. En particulier l'examen histologique du cerveau ne montre pas de lésions.

Points particuliers de l'observation N° 1.

Cette observation présente tout un ensemble de particularités, dont la plus importante est la présence de cellules de Gaucher dans le poumon. Nous discuterons tout d'abord ce fait capital, puis nous passerons en revue les autres points un peu spéciaux.

1e). — *Le poumon.*

Dans certaines parties de celui-ci, nous trouvons de grandes cellules polygonales, peu colorées, aux limites peu marquées, renfermant parfois plusieurs noyaux (voir planche II, fig. 5). Ces cellules se voient principalement dans les cloisons alvéolaires qu'elles épaississent considérablement, ce qui amène une diminution du volume de l'alvéole et une réduction de calibre des capillaires. Ces éléments, qui ont tous les caractères de cellules de Gaucher, peuvent parfois se rencontrer dans la paroi des vaisseaux, des capil-

laires principalement, et aussi dans leur lumière, en particulier dans celles de certaines veinules.

C'est là une constatation importante à bien des égards. Tout d'abord, c'est la première fois que l'on affirme *avec certitude la présence de tissu gauchérien dans le parenchyme pulmonaire*. Certains auteurs — Reber, Oberling et Woringer, Kraus, Hamperl — avaient déjà été frappés par l'existence de grandes cellules dans le poumon des nourrissons atteints de la maladie, mais aucune d'entre eux n'a tranché le problème d'une façon nette. Notons aussi que jamais, à notre connaissance, des constatations analogues n'ont été faites *chez l'adulte*.

On se rend donc parfaitement compte que *la maladie de Gaucher est une affection beaucoup plus généralisée* que l'on ne l'a admis jusqu'ici, en se basant trop sur les conclusions de L. Pick, qui limitent les lésions à la rate, au foie, aux ganglions lymphatiques et à la moelle osseuse. Cet auteur dit en substance : «Il est certain qu'un des caractères les plus remarquables de l'aspect anatomique si singulier de la maladie de Gaucher, est la limitation stricte du processus à la rate, au foie, aux ganglions, et à la moelle osseuse, et les efforts des chercheurs, pour trouver des cellules de Gaucher dans les nombreuses localisations du tissu lymphoïde dans l'organisme ou en général dans d'autres organes (poumons, reins, pancréas, encéphale, glandes endocrines, etc..), n'ont pas réussi à trouver cette loi en défaut». Une telle affirmation ne peut plus se soutenir avec les lésions que nous venons de décrire. Il faut pour la même raison rejeter l'opinion de Sokolowski, qui, dans un travail récent, oppose la forme de l'adulte où la règle énoncée par Pick garderait toute sa valeur, à celle du nourrisson où d'autres organes peuvent être infiltrés, à savoir le thymus, les surrénales, les folicules clos et les amygdales (il ne parle pas du poumon).

Une question se pose à présent : c'est celle *de l'origine des éléments gauchériens dans le poumon*. Il peut s'agir, certes, d'éléments amenés du foie par le courant sanguin, et leur présence dans la lumière de bien des vaisseaux semble témoigner en faveur de cette hypothèse ; rien n'exclut d'ailleurs que les cellules qui se

trouvent dans les parois alvéolaires n'aient pas la même origine. Il nous semble cependant que la provenance des cellules aux *dépens des éléments histiocytaires* de l'alvéole est plus logique, et nous donnons la préférence à cette manière de voir. La présence de cellules de Gaucher dans le parenchyme pulmonaire constituerait ainsi une preuve nouvelle, de la nature réticulo-endothéliale de certaines cellules alvéolaires.

Notons aussi que nous avons pu saisir sur le vif la transformation gauchérienne des cellules de la paroi de certains capillaires. Ce fait, qui est à rapprocher de ce qu'Oberling a déjà vu dans la rate, a une grande importance nosologique, car il plaide en faveur de la *participation des endothéliums à la maladie*, participation minime il est vrai.

La présence de tissu gauchérien dans le poumon de ce malade constitue *la base anatomique de la forme pulmonaire de la maladie de Gaucher* que nous décrivons dans ce travail. Elle justifie pleinement la constatation, que nous avons faite chez notre deuxième malade, de cellules de Gaucher dans l'expectoration.

2e). — *L'hépatomégalie.*

L'état du foie est à signaler dans ce cas. Cet organe atteint un volume qu'on n'a pas coutume de rencontrer dans la maladie de Gaucher, et pèse 6.800 gr., *ce qui constitue le poids le plus considérable* que l'on ait signalé jusqu'ici: en moyenne, le poids d'un foie gauchérien n'excède pas 3 kg., et les chiffres indiqués par Brill, Mandlebaum et Libman, qui sont dans deux de leurs cas respectivement de 4.800 gr. et de 3.900 gr., passent en général pour exceptionnels. D'où vient l'hypertophie énorme de cette glande?

Il est probable que la chronicité de l'affection chez le malade, chronicité qu'il faut peut-être attribuer à une influence heureuse de la splénectomie, a permis la transformation presque totale du tissu réticulaire du foie et sa surcharge inattendue par la substance de Gaucher.

L'histologie de cet organe nous a, elle aussi, montré un fait

intéressant : c'est la présence de cellules de Gauchēr, entre la rangée des cellules de Kupffer qui sont indemnes, et celle des éléments parenchymateux. Ce point, signalé en particulier par Oberling et Woringer, permet de conclure à l'existence entre la travée hépatique ēt les cellules bordant les capillaires sinusoïdes, d'un système de cellules réticulées soupçonnées par Ferguson déjà, et qui sont frappées par le processus morbide : Nous concluons donc à la genèse à partir de ces éléments, d'un grand nombre des cellules de Gaucher du foie.

3e) La chronicité de ce cas est à souligner : les premiers symptômes surviennent à l'âge de 4 ans (épistaxis, asthénie). La maladie dure donc chez lui 23 ans. Nous discuterons plus loin (voir considérations thérapeutiques) l'influēnce de la splénectomie sur la durée de la maladie.

4e) L'état du sang mérite, lui aussi, quelques remarques. Nous trouvons constamment chez le malade 6.000..000 d'hématies, 12.000 leucocytes, et 210.000 hématoblastes : c'est là un tableau sanguin qui s'oppose à celui que présentait le malade avant la splénectomie, et à cēlui qu'offre notre deuxième cas, où il y a en effet chaque fois une anémie, une thrombopénie et une leucopénie accentuées. Il faut sans doute voir dans cette modification marquée du sang l'influence de la splénectomie, et il suffit de recourir à la statistique de Fischer sur les résultats de la splénectomie dans la maladie de Gaucher, pour s'en convaincre : cette opération amène toujours une augmentation des éléments figurés du sang. Mais n'oublions pas que les troubles circulatoires présentés par le malade peuvent avoir contribué eux aussi à la légère polyglobuulie qu'il présente. Parmi les dosages chimiques du sang nous relevons une donnée anormale : l'élévation de l'insaponifiable X. Nous discuterons ce résultat à propos de notre second malade ; (voir observation N° 2).

5e) Nous ne voudrions pas omettre de parler du caractère exceptionnel de l'ascite dans notre cas ; tous les auteurs insistent

en effet sur un caractère négatif de la maladie de Gauche : l'absence d'ascite. La littérature que nous avons consultée nous a fait rencontrer de temps à autre des ascites tuberculeuses qui n'entrent évidemment pas en discussion. A part un cas de Brill, Mandlebaum et Libman, il nous semble que notre cas soit le seul qui en présente.

L'étude de cet épanchement montre son caractère net de transsudat.

Il est évident que la symphyse péricardique et l'hyposystolie qui en a résulté, puissent fournir une explication satisfaisante de l'ascite, mais nous ne sommes pas éloignés de croire que la sclérose diffuse que nous avons rencontrée dans le foie ,ait pu intervenir elle aussi.

6e) *La calcification coronarienne* de ce sujet de 27 ans est un autre point à noter. Il est à rapprocher de faits analogues que nous rencontrons au niveau des artères des membres dans notre deuxième observation. Il n'est pas impossible qu'il y ait des troubles du métabolisme calcique dans la maladie de Gaucher, et une étude faite dans ce sens pourrait peut-être avoir quelque intérêt.

7e) Pour ce qui est de l'intérêt des lésions choroïdiennes constatées par MM. Redslob et Géry, nous n'insistons pas et nous renvoyons au travail de ces auteurs.

CHAPITRE II.

OBSERVATION N° 2.

Homme de 51 ans. Début clinique à l'âge de 48 ans. *Splénohépatomégalie. Gibbosité lombaire. Diagnostic par la ponction de la rate. Lésions caractéristiques de la colonne vertébrale et des os longs. Présence de cellules de Gaucher dans les crachats. La forme pulmonaire de la maladie de Gaucher.*

H. Emile, âgé de 51 ans, tourneur sur métaux, entre *le 25 juillet 1932* à la Clinique Médicale A pour douleurs lombaires et mauvais état général.

Histoire le la maladie et antécédents

Le début clinique remonte à l'année 1929. A ce moment notre malade souffre de douleurs lombaires irradiant dans les cuisses, douleurs continues, violentes, permanentes. En se relevant il éprouve toujours une douleur de torsion dans le dos. Il continue à travailler pendant quelques semaines, puis son médecin l'envoie faire une cure à Morsbronn. Il est amélioré et travaille pendant un an sans aucune interruption.

En mai 1930 des *hémoptysies* surviennent, répétées pendant six jours : sang rouge, spumeux, abondant, rejeté après des quintes de toux. Des cautérisations nasales au nitrate d'argent restent sans effet. A cause de l'anémie consécutive il va faire un séjour de deux mois au sanatorium de Munster.

Des *épistaxis abondantes* et répétées sont survenues depuis. Mais il est à noter que depuis l'enfance H. était sujet à des épistaxis. Les hémorragies se produisaient à la suite d'efforts, de toux,

de coïts, etc.. De même il avait des gingivorragies après des avulsions dentaires. Enfin il a toujours fait facilement des ecchymoses.

Le 30 juillet 1931 il va consulter à Bâle à la policlinique médicale universitaire pour *des douleurs en ceinture*. On lui dit qu'il a une grosse rate avec une maladie du sang et on lui conseille de rentrer immédiatement à l'hôpital de Mulhouse en vue d'un traitement radiothérapique.

Il est hospitalisé au Hasenrain à Mulhouse du 16 juillet au 14 septembre 1931. Trois examen examens de sang consécutifs donnent les résultats suivants:

17 juillet: Hématies 4.216.000, Hémoglobine 72,5%, Leucocytes 2100; Formule leucocytaire: poly.-neutro 44%, poly.-éosino 3%, baso 0%, lympho 51%, monocytes 2%. Anisocytose, poïkilocytose.

Temps de coagulation 8 minutes; Résistance globulaire: hémolyse débute à 4.0.

3 août: Hématies 4.001.000, Hémogl. 74%, Leucocytes 2.550;

5 août: Hématies 4.096.000, Hémogl. 81%, Leucoc. 1.900; Formule: Neutro. 50%, éosine 2%, lympho 45%, monocytes 3%. Pas d'hématozoaires dans le sang.

Le malade est traité à l'arsylène; puis à partir du 7 août la *radiothérapie splénique* est instituée: 3 séances par semaine, 14 en tout. Dès le début de ce traitement le malade est très fatigué. Immédiatement il présente une douleur sciatique notable irradiant jusqu'au pied, lui donnant la sensation de marcher sur un talon de caoutchouc. Ces phénomènes surviennent après chaque séance radiothérapique et s'accentuent chaque fois. A partir de la 6e, le malade eut en outre des gingivorragies et des épistaxis. En outre *le nombre des hématies tombe à 2.800.000* et le temps de coagulation passe à 30 minutes. Examens du sang: le 4 septembre: hématies 3.744.000 Hémogl. 72%, Leucocytes 2.000; Formule: poly.-neutro 75%, baso 1%, lympho 20%, monocytes 4%; poïkilocytose, anisocytose. Le 11 septembre 1931: Hématies

2.800.000, Hémogl. 78%; leucocytes 1.900; Temps de coag. 30,5 min. résistance globulaire: hémolyse entre 4,5 et 3,5.

D'octobre 1931 à février 1932 le malade reprend son travail ce qui lui est très pénible étant donné sa grande fatigabilité.

En février 1932, à la suite d'un épisode fébrile grippal, s'installent les *douleurs lombaires* avec irradations dans le dos et les fesses. Ces douleurs persistent plus ou moins intenses jusqu'à l'entrée du malade dans notre service. En outre il aurait eu en juin 1932 une crise douloureuse dans l'étage supérieur de l'abdomen.

L'appétit est toujours resté bon. En un an le malade perd 10 kg (poids à l'entrée 50 kg). Depuis 1929 l'ouïe a un peu baissé à gauche. Il n'y a pas de troubles de la vue.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES ET COLLATÉRAUX.

On ne relève pas d'autres antécédents dans l'histoire du malade. Son père est mort d'affection pulmonaire. Sa mère est bien portante. Un frère est mort à l'âge de 9 ans d'une maladie que H. ne peut nous préciser. Sa femme est en bonne santé, ainsi que sa fille que nous avons examinée et qui cliniquement ne présente aucun signe de maladie de Gaucher.

EXAMEN DU MALADE:

1° *Aspect du malade et état général:*

Homme petit, assez chétif, pesant 50 kg. Fatigué, pâle. Pas d'œdèmes. Pas de pigmentations des muqueuses ou de la peau. Température normale. Pouls aux environs de 80 par minute.

2e *Abdomen:*

Légèrement augmenté de volume; souple, indolore. Petite hernie épigastique. Pas de circulation collatérale, pas d'ascite. Ombilic normal.

3e *Rate:*

Considérablement hypertrophiée, développée surtout vers l'abdomen, masquant en partie la zone de Traube, atteignant en bas l'ombilic. Lisse, dure, indolore. Bord antérieur légèrement en-

coché, avec une échancrure assez profonde. Elle est mobile avec la respiration.

4e *Foie :*

Hypertrophié. Limite supérieure 5e èspace intercostal sur la ligne mamelonnaire. En bas il dépasse le rebord costal de 2 à 3 travers de doigts. Lisse, régulier, assez dur. Son rebord inférieur dur et tranchant rappelle par sa consistance celui de foies atteints de cirrhose hypertrophique.

Dans les urines on ne trouve ni pigments biliaires ni d'urobilinogène. Pas dè glycosurie provoquée. Epreuve de l'hyperglycémie provoquée : glycémie avant l'ingestion de 50 gr de glucose : 1 gr.36 0/00.

1/2 h. après : 1gr,92 0/00 ; 1 h. après 1gr,91 0/00 ; 1 h. 1/2 après : 1gr,92 0/00.

Bilirubinémie 0,0085.

5e *Ganglions :* Petits, durs dans les aisselles et les aînes.

6e *Appareil circulatoire :* Au cœur rien à signaler. Pouls bien frappé, régulier. Tension artérielle 140/70 au Riva-Rocci.

7e *Appareil respiratoire :* Le malade tousse et crache depuis le début de sa maladie. L'expectoration est muqueuse, quelquefois légèrement mucopurulente. Recherche des bacilles de Koch négative. L'èxamen clinique et la radiographie pulmonaire ne décèlent rien d'anormal.

8e *Appareil digestif :* Appétit médiocre. Selles régulières ; pas d'hémorragies occultes. Hémorroïdes internes.

Dents en mauvais état. La langue est lisse, dépapillée, avec une petite cicatrice centrale sur le dos de la langue (trace de brûlure). Pas d'hypertrophie des amygdales.

Analyse du suc gastrique : acide libre 2,40, acidité totale 3,25.

9e *Reins.* Pas d'albuminurie. Pas de sucre. Urée sanguine : 0 gr.31.

10e *Colonne vertébrale.*

a) *Cliniquement.* La colonne vertébrale présente *une gibbosité* arrondie avec une saillie correspondant à L^2 L^3 L^4 dans le plan sagittal. Cette courbure est légèrement réductible dans les

mouvements de rétro- et de latéroflexion. La pression réveille une sensibilité peu prononcée au niveau de L^3, L^4, L^5 surtout. Les apophyses épineuses de D^1 et D^2 sont légèrement saillantes.

L'examen du système nerveux donne les indications suivantes : points de Valleix très nets dans les 2 fesses, moins nets au niveau de la cuisse et aux jambes. La pression des adducteurs est douloureuse. Signe de Lasègue légèrement positif des 2 côtés. Les réflexes achilléens sont vifs ; de même pour les réflexes rotuliens (le gauche l'étant plus que le droit). Les réflexes cémastériens sont faibles ; les abdominaux sont plus vifs à droite.

b) *Radiologiquement*. Au niveau de la colonne lombaire l'atteinte de L^2 et L^3 est considérable.

De face on note leur tassement et leur densification.

C'est la radiographie de profil qui montre le plus nettement les altérations. *L^2 et L3 sont considérablement affaissées et déformées* ; les faces antérieure et postérieure de leur corps ne sont plus parallèles ; les faces supérieure et inférieure sont fortement concaves et leur surface est très irrégulière, plus ou moins discontinue (voir planche I, fig. 2).

Les parois des corps vertébraux sont en certains points très densifiées. Ce qui reste de l'intérieur du corps vertébral a perdu son homogénéité et apparaît en zones tantôt claires, tantôt denses.

Les disques intervertébraux apparaissent augmentés de volume sur la ligne médiane, mais il se peut qu'il ne s'agisse que d'une illusion d'interprétation.

Le bord antérieur de la colonne lombaire ne représente plus une courbe continue, mais une ligne en marche d'escalier par suite du décalage en avant des 4 premières lombaires depuis L^1 jusqu'à L^4 (voir planche I, fig. 2).

Telles sont les lésions primordiales, suffisantes à elles seules, pour expliquer la majorité des signes nerveux présentés par le malade ; mais en réalité les lésions de la colonne sont beaucoup plus généralisées.

Au niveau de la colonne cervicale C5 et C6 sont moins hautes que les autres vertèbres sans cependant que l'on y observe de

destruction réelle ; de profil on voit que leur tassement porte surtout sur la partie antérieure : leur corps ébauche *ainsi un coin à base postérieure ;* (voir planche I, fig. 1).

D^3 présente un affaissement analogue. En outre on voit un tassement des cops vertébraux portant sur les vertèbres de D^4 à D^9 et se traduisant par une diminution de hauteur, portant essentiellement sur la partie antérieure, et par l'existence au niveau des bords supérieurs et inférieurs *de prolongements* rappelant les becs de perroquet des ostéoarthrites chroniques de la colonne ; toutefois il n'y a à leur niveau aucune trace de densification et ces prolongements ne se rejoignent pas par devant les disques.

La face supérieure du corps de D^8 présente une dépression conique. Ainsi se trouve constitué *un nodule de Schmorl* typique.

11e *Os longs.*

La plupart des os longs présentent des lésions radiologiques indiscutables.

Les deux têtes fémorales présentent des *zones de décalcification nettes,* surtout la gauche, avec *effacement partiel de la charpente trabéculaire.* La tête fémorale gauche montre en plus une incurvation à convexité supérieure et un aplatissement du col. La moitié supérieure des deux diaphyses fémorales est décalcifiée sur des étendues plus ou moins grandes, avec raréfaction des travées osseuses. La moitié inférieure n'est pas hypertrophiée et l'aspect «en massue» ou «en bouteille» (Flaschenförmig) donnée pour classique par certains auteurs ne s'y retrouve pas ; par contre on y trouve des zones de décalcification allongées, à bords parfois linéaires, surtout à droite.

Dans la région juxtaépiphysaire du tibia droit la radiographie révèle une image cavitaire de la grosseur d'une noix. Nous retrouvons dans les tibias et péronés des zones décalcifiées à contour plus ou moins anguleux.

Il en est de même dans le squelette des membres supérieurs, où les lésions prédominent dans les humérus et les radius, particulièrement à droite.

Ajoutons que les os des membres ne sont pas sensibles à la pression.

Notons que les radiographies des membres révèlent par ailleurs une *calcification prononcée des artères* dont on peut ainsi facilement suivre le trajet.

12e *Examens du sang.*

Le *26 juillet 1932 :* Hématies 2.100.000, Hémoglobine 60%, valeur globulaire 1,36, Plaquettes : 18.000, Réticulocytes peu abondants, Leucocytes 2000, Formule leucocytaire : Poly neutro 53%, poly éosino 2%, baso 0,5, monocytes et cellules endothéliales 10%, moyens mononuclaires 10%, lymphocytes 22,5%, myélocytes 2%.

Anisocytose légère, pas de poïkilocytose ; pas d'hématies nucléées.

Résistance globulaire : H^1, 4,5, H^2 4,0, H^3 3,5.

Temps de coagulation : 15 minutes.

Temps de saignement : 10 minutes.

Le signe du lacet est positif. Le caillot est peu rétractile et plasmatique.

Le 13 août : Hématies 3.760.000, Hémogl. 67%, Valeur glob. 0,90, Leucocytes 2.100 ; Formule : poly-neutro 56%, poly. éosino 1%, cell. endoth. et monocytes 14%, moyens mono 7%, lympho 17%, débris 5%.

Le 2 septembre : Hématies 2.670.000. Formule leucoc. : poly. neutro 61%, lympho 17%, moyens mono 1%, cellules endoth 1 %, plasmoc. 1%, monocytes 19%.

Anisocytose assez marquée, poikilocytose, polychromatophilie : 1 hématie nucléée pour 100 leucocytes. Temps de saignement : 13 min.,5.

Le 23 septembre : Hématies 4,750.000, Hémogl. 68%, Val. glob. 0,70. Formule leucocytaire : poly.neutro 55%, éosino 2%, lympho 26 %, moyens mono 3%, cell. endoth. 7%, monocytes 7%.

Anisocytose légère.

Le 3 octobre : Formule leucocytaire : poly. neutro 64%, éosi-

no 1 %, baso 1%, lympho 20 %, moyens mono 1%, cell. endoth. 4%, monocytes 9%.

Le 27 octobre : Hématies 3.250.000, Hémogl. 63%, Valeur glob. 0,9, Leucocytes 3.000.

Les analyses chimiques montrent des taux normaux de l'albumine totale (90 gr. 0/00), la quantité de sérine est de 37 gr 0/00 ; celle de globuline de 53 gr 0 00. Par contre deux faits sont pathologiques : ce sont l'abaissement de la cholestérinémie à 0gr.80 0/00 et *l'accroissement de l'insaponifiable X* à 4 gr.20.

13e *Système nerveux. Organes des sens.*

A part les symptômes détaillés plus haut à propos des lésions de la colonne vertébrale, le système nerveux ne présente pas d'anomalie.

L'examen oculaire a montré un aspect anémique du fond d'œil avec décoloration légère de la papille droite.

L'examen oto-rhino-laryngologique est resté négatif.

Recherches étiologiques.

Devant le tableau clinique constitué essentiellement par la *splénomégalie, l'hépatomégalie et les lésions osseuses disséminées, l'anémie hypochrome avec leucopénie* nous avons pratiqué un certain nombre d'investigations.

1e. — *Recherche de la syphilis :* Le malade est reconnu cliniquement indemne de toute atteinte spécifique. La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang.

2e. — *Recherche de la tuberculose :* Tous les examens faits dans ce sens se sont montrés négatifs.

3e. — *L'épreuve du rouge-congo* est négative.

4e. — *Les examens répétés de sang* que nous venons de rapporter, éliminent un état subleucémique.

5e. — *La Biopsie d'un ganglion* inguinal a donné les résultats suivants : (Prof. Géry) «Petit ganglion, très largement sclérosé dans sa région hilaire, l'aspect adénoïde n'étant conservé que suivant une mince couronne à la périphérie ; dans cette couronne le

tissu adénoïde est irrité : disparition presque complète des points folliculaires, réaction monocytaire et fibroblastique, réaction réticulo-endothéliale dans les sinus qui persistent ; quelques foyers de macrophages en fonction martiale.

En résumé, sauf ce dernier détail qui peut être rapporté à l'anémie intense présentée par le malade, le ganglion remis au laboratoire ne montre que *des lésions tout à fait banales* et sans aucun caractère spécifique d'adénopathie chronique».

6e. — *Ponction de la rate* (le 29 août 1932). Elle est faite à l'aide d'une aiguille ordinaire pour injections intramusculaires et une grande seringue et révèle, tant sur les frottis qu'après examen histologique du petit caillot, la présence de volumineuse cellules endothéliales, de stroma réticulaire, claires, à noyau assez petit, clair, avec charpente chromatinienne peu dense, assez souvent périphérique ; souvent noyaux multiples. Beaucoup de ces cellules contiennent des granulations irrégulières, parfois nombreuses dans une même cellule, de taille inégale, teintées en violacé par la coloration de May-Grünwald-Giemsa et qui prennent les colorations du fer. Ces cellules ont donc un pouvoir macrophagique indiscutable.

Il *s'agit là de cellules de Gaucher typiques* (voir planche II, fig. 3).

En dehors de celles-ci les hématies sont très abondantes. On note aussi quelques plasmocytes, quelques hématies nucléées.

24 heures après la ponction, le 30 août, le malade accuse de violentes douleurs abdominales.

Le 31 le pouls grimpe à 100, le malade est pâle ; abdomen augmenté de volume, *légèrement contracturé*.

Le 1er sept., on note : asthénie, pâleur, soif intense, dyspnée légère, sueurs, tachycardie (120 pulsations par minute) avec pouls par moment très petit, abdomen ballonné, hyperesthésie diffuse prédominant sur la ligne blanche. Matité déclive, en croissant, mobile ; trois selles normales, petites coliques.

Le 4 l'amélioration persiste, petit clocher thermique à 38°. Le 7 sept. bon état général, la réaction péritonéale est terminée, il n'y a plus de liquide dans l'abdomen.

7e. — *Examen des crachats.*

Le malade présente d'une manière permanente une expectoration muqueuse ou très légèrement muco-purulente, mais toujours peu abondante. L'examen clinique du thorax n'a rien révélé de pathologique. La radiographie n'a montré aucune tache anormale, sinon une très faible accentuation des ombres hilaires. L'examen des crachats est resté toujours négatif en ce qui concerne les Bacilles de Koch ou toute autre flore microbienne particulière.

Ces crachats sont extrêmement riches en cellules et il y a parfois de vraies purées cellulaires. La grande majorité des cellules sont des éléments ayant les caractères suivants : grande taille, contour arrondi ou polygonal, protoplasme clair ou à peine bleuté sur les colorations par la méthode de May-Grünwald-Giemsa, à noyaux petits, parfois multiples et dont la chromatine est composée de grains assez serrés. Le protoplasme a un aspect finement réticulaire, et des espaces à peine colorés s'y distinguent sans peine. Dans le protoplasme de certains éléments on voit des microbes : cocci, diplocoques. Par le Scharlach on voit qu'une partie de ces cellules sont du même type que celles que l'on trouve sur les frottis de rate. *Ce sont donc là des cellules de Gaucher* (voir planche II, fig. 4).

Beaucoup d'autres, au contraire, contiennent des gouttelettes graisseuses et sont par contre identiques aux macrophages que l'on rencontre dans divers états inflammatoires en dehors de la maladie de Gaucher.

On note aussi d'assez rares cellules en palissade dont le protoplasme est franchement teinté par le Giemsa et dont un grand nombre sont bourrées de microbes. Dans ces crachats il y a très peu de cellules d'un autre type, en particulier très peu de polynucléaires.

Evolution.

Nous avons observé le malade une première fois du *25 juillet 1932 au 29 septembre*. Il était dans la suite une deuxième fois dans notre service, *du 23 octobre au 12 novembre 1932*.

Nous n'avons perçu aucune modification du foie et de la rate. En ce qui concerne la colonne vertébrale, le malade a été beaucoup soulagé par le port d'un corset plâtré.

L'anémie a été considérablement améliorée par l'hépatothérapie : nous avons donné au malade pendant 2 mois des extraits hépatiques en poudre (Exhépa) et le nombre *des hématies est monté de* 2.100.000 *à l'entrée à* 4.750.000 le 23 septembre ; la quantité d'hémoglobine a passé de 60% à 68% pendant la même période. Cette amélioration s'est partiellement maintenue après arrêt de ce traitement. Lorsque nous avons revu le malade le 24 octobre, les chiffres étaient de 3.150.000 pour les hématies et de 65% pour l'hémoglobine. A part le premier examen nous avons toujours trouvé de *l'hypochromie* dans notre cas.

Il est un point à signaler, c'est *la fixité de la leucopénie :* 2.000 leucocytes à l'entrée. Ce chiffre ne s'est pas modifié après les accidents consécutifs à la ponction de la rate où nous trouvons 2.400 leucocytes ; il y avait 3.000 globules blancs le 27 octobre. L'injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline n'a déterminé *ni splénocontraction ni modification de l'image blanche périphérique*.

Etat du sang *avant* l'épreuve à l'adrénaline : Hématies 2.880.000, Leucocytes 2.600, Formule leucocytaire : poly.neutro 61%, éosino 2%, lympho 20%, moyens mono 2%, monocytes 6%, grands mononucl. 2%, cell. endoth. 2%, débris 5%.

15 minutes après l'épreuve :

Hématies 2.850.000, Leucocytes 2.800, formule : Neutro 59%, éosino 5%, lympho 15%, moyens mono 4%, cell. endothéliales 11%, débris 4%.

Il n'y avait *pas de leucocytose digestive*.

Le poids du malade a augmenté pendant son séjour à la Clinique: le 26 juillet il pesait 50 kg, le 24 septembre 54 kg. Le 7 novembre il atteignait 56 kg.

Discussion du diagnostic.

A son entrée notre malade se présentait comme un anémique porteur de la *triade symptomatique: grosse rate, gros foie et lésions osseuses* importantes parmi lesquelles prédominait la gibbosité lombaire, le tout évoluant d'une façon lente et chronique.

Si nous n'avions eu affaire qu'à une hépatosplénomégalie, le diagnostic eut été très difficile. L'existence des troubles squelettiques restreignait singulièrement le champ des hypothèses.

Il ne pouvait être question *de la tuberculose* ni *de la syphilis* (B.-W négatif, absence de stigmates et d'antécédents, pas de bacilles de Koch dans les crachats, lésions des corps vertébraux et non des disques, etc..).

Contre *l'amylose* «encrassement du tissu réticulo-endothélial» avec hépato-splénomégalie pouvant accompagner une ostéite vertébrale chronique plaidaient l'absence d'albuminurie, les taux normaux de la globuline et de la sérine du sang, les résultats de l'épreuve du rouge Congo.

L'idée *d'une affection du système réticulo-endothélial* s'imposait:

1e. — La leucopénie, l'absence de polynucléose, d'éosinophilie, la longue évolution apyrétique (plusieurs années) l'absence de prurit, d'adénopathies, la sclérose banale du seul ganglion un peu volumineux nous ont permis d'éliminer facilement *une maladie de Hodgkin* et les réticulo-endothélioses voisines.

2e. — *Contre l'existence d'un syndrome subleucémique* étaient la leucopénie persistante, l'absence de formes jeunes même après l'injection d'adrénaline, la très longue évolution de l'affection. Restait l'hypothèse de syndrome aleucémique si tant est qu'on puisse accorder à un tel syndrome une entité morbide. La biopsie ganglionnaire et ultérieurement la ponction de la rate permettaient de l'infirmer d'une manière formelle.

3e. — Quant aux tumeurs du système réticulo-endothélial il ne nous semble pas qu'elles pussent être prises en considération devant la triade symptomatique et la longue durée de l'évolution.

4e. — Il y avait donc de fortes présomptions que nous fussions en présence d'une des affections lipoïdiques du système réticulo-endothélial (les «lipoïdoses généralisées» suivant le terme d'Epstein).

Il ne pouvait être question de la maladie de Niemann-Pick qui est particulière au nourrisson ; de plus on y trouve des symptômes spéciaux : à côté de l'hépato-splénomégalie, il y a des adénopathies généralisées, de l'ascite et des phénomènes de stase veineuse, enfin une forte leucocytose.

La maladie de Schüller-Christian qui fait aussi partie de ce groupe nosologique ne pouvait être retenue, le trépied : lésions du crâne, diabète insipide, exophtalmie, qui la caractérise ne se trouvant pas chez notre malade.

Le diagnostic de maladie de Gaucher devait être envisagé.

La ponction de la rate a permis d'affirmer ce diagnostic avec certitude, à la fois sur les coupes et les frottis des petits fragments retirés. Sur les frottis, la coloration au May-Grünwald-Giemsa a montré les grandes cellules de Gaucher uni- ou multinucléées, avec leur protoplasme réticulaire, limitant de grandes lacunes non colorées et d'assez nombreuses inclusions violacées. Ces inclusions contiennent du fer ainsi que le montrent les techniques spéciales : ces cellules sont donc nettement macrophages et hématophages. Enfin ces cellules ne renferment aucun acide gras prenant le Scharlach (voir planche II, fig. 3).

Sur les coupes on voit de gros amas de cellules de Gaucher sans aucune cellule splénique autre au milieu des blocs gauchériens. Autour de ces derniers il y a des cellules de Gaucher arrachées et pour ainsi dire pas d'autres éléments que des hématies. Nous sommes donc probablement en présence d'une rate «à transformation gauchérienne totale», selon l'expression d'Oberling.

La ponction de la rate a permis à un certain nombre d'auteurs (une vingtaine environ) à faire le diagnostic avec certitude, mais

ce procédé nous a donné quelques ennuis que nous tenons à signaler n'en ayant pas trouvé de semblables dans la littérature.

Toutefois certains auteurs, en particulier Mühsam, redoutent la ponction splénique, de peur d'hémorragies.

Les incidents sont survenus après délai de trois jours: tachycardie, hyperthermie (38°), réaction péritonéale liquidienne importante. Bien que nous n'ayons pas fait de ponction exploratrice, il est probable qu'il s'est produit un suintement hémorragique secondaire de la rate avec forte irritation de la séreuse. Ces accidents ont d'ailleurs parfaitement régressé et n'ont guère eu d'influence sur l'état sanguin du malade.

Certains auteurs, Mühsam en particulier, ont préconisé comme moyen de diagnostic la biopsie de la moelle osseuse. Nous ne l'avons pas pratiquée.

Une biopsie ganglionnaire a été faite chez notre malade avant la ponction splénique: elle est restée sans résultats. Dans la maladie de Gaucher, si les ganglions profonds sont touchés, les ganglions superficiels sont en effet indemnes dans la plupart des cas. Seuls à notre connaissance Howland et Rich, Hoffmann et Makler, Knox et Lilienthal ont trouvé une infiltration gauchérienne des ganglions biopsiées et ont ainsi pu porter un diagnostic ferme.

Points particuliers de l'observation N° 2.

1e. — *L'âge du malade* est à signaler: il a 51 ans et le début clinique remonte à l'âge de 48 ans. Nous avons relevé dans la littérature consultée par nous 3 fois seulement un âge supérieur à celui de notre malade: il s'agit dans les trois cas de malades âgés de 56 ans; mais dans le cas de Pick l'atteinte clinique remonte à l'âge de 20 ans; la malade de Guillot présentait des troubles gauchériens depuis sa 36e année; pour ce qui est du cas de Le Fort également âgé de 56 ans, nous n'avons pas de précisions sur le début clinique. La rareté de ces faits est aussi mise en évidence par la statistique suivante faite à l'aide de 86 cas cités par Hoffmann et Makler: parmi ceux-ci 44 malades ont un âge inférieur

à 15 ans; entre 15 ans et 20 ans, il y a 18 cas; 22 malades ont été observés entre la 30e et la 48e année de leur vie. Seuls 2 cas dépassent l'âge de 48 ans.

Toutefois ce malade a présenté dès son jeune âge des épistaxis et des hémorragies après avulsions dentaires et on peut se demander s'il ne s'est agi-là que d'une prédisposition du tissu réticulo-endothélial, constituant un terrain favorable à l'éclosion ultérieure de la maladie de Gaucher.

2e. — L'expectoration permanente pendant plusieurs mois de crachats muqueux avec petits filets blanchâtres, l'abondance de cellules constituant parfois des amas considérables, la proportion notable et constante de cellules de Gaucher typiques (voir planche II, fig. 4), nous permettent de décrire une *forme pulmonaire* de la maladie de Gaucher.

Dans la littérature, parmi les observations que nous avons dépouillées et dans le titre des publications que nous n'avons pu consulter directement, nous n'avons jamais vu signalée la présence et même simplement la recherche de cellules de Gaucher dans l'expectoration. Et pourtant ce fait certain chez notre malade ne saurait étonner lorsque l'on voit les lésions anatomiques et histologiques considérables que la maladie de Gaucher est susceptible de réaliser au niveau du parenchyme pulmonaire (voir observation No 1 ; examen histologique du poumon).

Nous voyons ainsi que les hémoptysies qui sont survenues chez notre malade en mai 1930 peuvent être interprétées de deux manières: soit hémoptysies d'un poumon gauchérien (le malade expectore depuis ce temps), soit hémoptysies liées à un trouble de la crase sanguine. Il se peut d'ailleurs que ces deux mécanismes se soient surajoutés l'un à l'autre.

La recherche des cellules de Gaucher dans l'expectoration pourra peut-être faciliter le diagnostic dans les cas douteux, et prendre rang parmi les méthodes déjà mentionnées (ponction splénique, biopsie de la moelle osseuse, etc..).

3e. — *Les lésions osseuses* méritent elles aussi de retenir l'attention. Elles sont caractérisées avant tout par *de la raréfaction osseuse*, entraînant la formation de zones floues, de cavités au niveau des os longs, de tassements au niveau des vertèbres qui prennent un aspect cunéïforme ou même se disloquent complètement (voir planche I). De tels aspects rappellent principalement les altérations squelettiques dans les leucémies, les néoplasies, la maladie de Hodgkin et la syphilis.

Les troubles subjectifs accusés par le malade du fait de l'atteinte de la colonne vertébrale, l'étendue considérable des lésions des os, que la radiologie a mises en évidence, nous permettent de ranger notre cas parmi les formes osseuses de la maladie de Gaucher. Magistralement décrite par L. Pick à propos de deux cas, la forme à prédominance osseuse s'est enrichie d'un certain nombre d'observations parues à l'étranger, qui en ont consacré l'existence. *Notre cas personnel est le premier de ce genre, publié en France.*

L'envahissement des os ne saurait étonner depuis que l'on connaît la *présence de tissu gauchérien dans la moelle osseuse*. Ce sont Brill, Mandlebaum et Libmann qui ont signalé les premiers en 1905 des cellules de Gaucher dans les espaces médullaires. Schlagenhaufer confirme cet important résultat deux ans plus tard et édifie sur ce fait la théorie que la maladie de Gaucher est une affection systématisée, frappant électivement l'appareil lympho-hémopoïétique. Depuis cette époque la plupart des auteurs retrouvent la cellule typique dans les os de leurs malades et certains d'entre eux se servent volontiers dans un but diagnostique de la biopsie medullaire, employée pour la première fois, avec succès, par Howland et Rich en 1924.

La publication de Risel en 1909, attire l'attention *sur les lésions macroscopiques de la moelle osseuse* dans la maladie de Gaucher; cet auteur a trouvé en effet, sur une coupe en long d'un fémur, toute une série d'inclusions denses, petites, blanchâtres, réparties dans les épiphyses, et un grand nombre de foyers grisâtres disséminés dans la cavité médullaire diaphysaire et tranchant nettement sur la rougeur du fond. Une coupe du sternum lui montre

des aspects analogues : Toutes ces taches renfermaient des cellules gauchériennes innombrables. Dans la suite, Brill, Mandlebaum et Libmann retrouvent des lésions comparables. Mandlebaum insiste sur des infiltrations dans les vertèbres et les os longs, Herrmann sur les lésions du tibia et du fémur dans ses deux cas ; Rusca décrit des taches blanches dans les fémurs, les côtes et les vertèbres. Les mêmes auteurs sont frappés par ce fait important à savoir, *que les lésions osseuses ne sont pas en rapport avec l'âge du malade ou la durée de la maladie :* la moelle peut être envahie chez le nourrisson comme chez l'adulte.

Les renseignements cliniques qui concernent le squelette sont beaucoup plus rares : Gaucher signale cependant dans sa thèse des douleurs dans les os ; Downes parle lui aussi de douleurs osseuses, Evans d'une sensation de faiblesse dans les cuisses. Dans l'observation de Rusca il est question de douleurs ostéocopes. L'enfant dont Foot et Ladd rapportent l'histoire se plaint de douleurs vives dans les fémurs au moindre choc.

Mais avant L. Pick tous ces phénomènes cédaient le pas à l'hépato-splénomégalie et étaient noyés au milieu des symptômes de la maladie. C'est à L. Pick que revient le mérite d'avoir étudié cliniquement les lésions osseuses, d'en avoir établi les caractères anatomiques et d'avoir individualisé *la forme osseuse de la maladie de Gaucher.*

Dans cette forme clinique, l'affection frappe plus particulièrement le tissu réticulo-endothélial de la moelle et détermine ainsi des troubles graves, attirant l'attention d'emblée sur le squelette.

Les observations qui ont servi de base au travail de Pick sont celles de deux frères atteints tous les deux de la maladie. Voici le résumé de l'un des cas : Il s'agit d'un homme de 43 ans. A l'âge de 20 ans il ressent des douleurs dans la jambe gauche, améliorées par des séances de massage. Depuis ce temps il boîte. Il a depuis son enfance une pigmentation brune des téguments. A 25 ans il contracte la syphilis. 10 ans plus tard il se soumet à une cholécystostomie pour lithiase biliaire ; cette opération laisse une fistule biliaire. Depuis ce temps «*lumbagos*» fréquents et «*douleurs*

osseuses rhumatismales». Peu à peu se développe une *gibbosité prononcée* de la partie inférieure de la colonne vertébrale, un *gonflement du tiers inférieur* de la cuisse gauche ; la *percussion du sternum* et des côtes est douloureuse. Le malade est extrêmement voûté. Une douleur dans le dos particulièrement violente l'oblige à s'aliter ; un ictère par rétention s'installe ; exitus après une opération sur les voies biliaires. Nous insisterons un peu sur les constatations anatomiques sans toutefois entrer dans les détails :

Macroscopie : On constate un affaissement de D^{11} et D^{12} qui sont cunéïformes et dont la spongieuse est remplacée par une masse opaque jaunâtre, brune et rouge par endroits. Des inclusions de même couleur se rencontrent aussi dans les autres vertèbres et les apophyses épineuses. L^5 est aussi en forme de coin et le même aspect s'y retrouve. Les disques sont modifiés de forme, mais persistent.

La tête du fémur gauche est aplatie ; le cartilage articulaire manque par endroits. Le tiers inférieur de la diaphyse est augmenté de volume. Sur la coupe de cet os on perçoit une série de foyers plus ou moins arrondis et souvent à limites nettes dont les uns sont jaunâtres, d'autres hémorragiques, blanchâtres, bruns, etc. Tous les os sont plus ou moins touchés : seule la rotule semble indemne.

Les conséquences de ces infiltrations sont : la grande porosité des os, la diminution du nombre des travées, l'amincissement de la corticale, les affaissements des corps vertébraux, etc..

Histologie : Dans les os peu modifiés macroscopiquement, il y a de nombreuses cellules de Gaucher au milieu des autres éléments médullaires. On trouve de nombreuses cellules de Gaucher déformées par pression réciproque : cependant la plupart d'entre elles sont fusiformes. Par endroits : nécroses cellulaires, disparition de travées, amincissements de la corticale.

Dans les os profondément infiltrés il y a des foyers presque purs de cellules gauchériennes, de nombreuses nécroses cellulaires, etc..

C'est là l'observation princeps de Pick et nous renvoyons à son travail «Die Skelettform des Morbus Gaucher» pour des détails plus amples.

L'autre cas, qui concerne le frère âgé de 56 ans du malade précédent, est absolument semblable à tous les points de vue. Notons que ce malade avait lui aussi une *gibbosité* prise pour un mal de Pott; l'atteinte d'une hanche était diagnostiquée *coxalgie*.

A côté des deux cas de Pick la littérature de la forme osseuse de la maladie de Gaucher compte à notre connaissance 26 observations, la nôtre mise à part. Les auteurs qui les rapportent sont: Zadek (1 cas), Howland et Rich (1 cas), Moschowitz (1 cas), Bloom (1 cas), Klercker et Junghagen (1 cas), Cushing et Stout (2 cas), Santee (1 cas), von Mueller (1 cas), Fischer (2 cas), Mühsam (2 cas), Lindau (1 cas), Milch et Pomeranz (1 cas), Welt, Rosenthal et Oppenheimer (6 cas), Hoffmann et Makler (1 cas), Kirklin et Hefke (1 cas), Reiss et Kato (2 cas).

Les malades accusent des troubles divers: des engourdissements dans les membres, des fatigues anormales, des douleurs spontanées et provoquées par la pression et la percussion; des élancements dans les os longs, dans le dos. Il en résulte parfois une impotence fonctionnelle plus ou moins accentuée, augmentée encore du fait de l'atteinte des surfaces articulaires (de la hanche principalement) amenant de la boiterie ou de la raideur dans les mouvements. Des fractures pathologiques amènent une gêne fonctionnelle absolue; nous en avons relevées dans les cas suivants: fractures spontanées de l'humérus (Zadeck), d'os longs (signalées deux fois par Cushing et Stout; trois fois par Welt, Rosenthal et Oppenheimer), fracture du col fémoral (Reiss et Kato).

Le fémur est certainement atteint le plus souvent; les épiphyses sont frappées plus fréquemment que la diaphyse: Les lésions de l'épiphyse proximale donnent des tableaux cliniques rappelant la coxalgie (Pick, Junghagen, Cushing, Santee, Muller), dans un cas de Cushing et Stout on résèque même la tête et le col du fémur pour cette raison; dans le cas de Bloom c'est au diagnostic d'ostéochondrite de type Perthes-Waldenström que l'on s'arrête.

Si c'est l'extrémité inférieure qui est frappée avant tout, on assiste à un gonflement de l'os à cē niveau (Pick, Fischer, Welt, Reiss et Kato, etc..).

Les autres os longs sont moins souvent touchés: après le fémur, le tibia, l'humérus etc..

La colonne vertébrale est le siège de lésions diverses: *gibbosité* (2 cas de Pick, 1 cas de Welt, Rosenthal, Oppenheimer, cas personnel) affaissement simple (Howland, Rich, Lindau) fracture spontanée (Welt, Rosenthal, Oppenheimēr).

Le crâne présente rarement des modifications: nous en avons vu signalées dans un seul cas de Pick.

Les aspects radiologiques du squelette envahi par le tissu gauchérien sont plus intéressants encore à étudier que son allure clinique: très souvent en effet on pourra apprécier grâce aux rayons X des lésions quē l'on ne soupçonnait pas au lit du malade: il en a été ainsi pour ce qui est des os longs dans notre cas

L'auteur qui s'est le premier préoccupé des modifications radiologiquēs des os dans la maladie de Gaucher c'est Junghagen qui indique quatre grands signes:

1e *Décalcification généralisée* du squelette

2e Aspect *grossièrement réticulé* et *trabéculo-poreux* du tissu spongieux

3e *Destruction et aspect vermoulu* de celui-ci

4e *Intégrité absolue du périoste et des cartilages.*

Ce dernier caractère est capital et dans les cas de lésions vertébrales, l'absence de pincement des disques intervertébraux écarte rapidement le diagnostic de mal de Pott que la clinique pose trop souvent dans ces cas.

Fischer ajoute à ces caractères radiologiques 2 autres:

1e Amincissement de la corticale et gonflement de l'extrémité inférieure du fémur

2e Compressions et affaissements osseux.

La dilatation de la partie sus-condylienne du fémur a été retrouvée par d'autres auteurs : Mühsam la signale 2 fois, Milch et Pomeranz 1 fois ; Welt, Rosenthal et Oppenheimer 4 fois ; Hoffmann et Makler 1 fois ; Kirklin et Hefke 1 fois ; Reiss et Kato 1 fois. Cette dilatation particulière est pour Welt et ses collaborateurs un signe radiologique précoce ; l'aspect vermoulu et bigarré des os serait bien plus tardif. Ce gonflement a parfois des dénominations particulières : en forme de bouteille (Flaschenförmig) et en forme de massué (club-shaped). Nous ne l'avons pas vu chez notre malade.

Des lésions moins fréquentes sont : l'aplatissement de la tête fémorale ; une modification de l'angle entre le col et le corps du fémur et l'apparition d'une véritable coxa vara. (Welt, Reiss et Kato).

Tous les os peuvent être touchés, tout particulièrement les corps vertébraux. Pour éviter les redites nous renvoyons à la description que nous en avons donnée dans notre cas personnel où les lésions sont typiques.

Il est intéressant de noter que les troubles osseux apparaissent souvent après la spénectomie ou au moins qu'ils sont exagérées après celle-ci : c'est ce que signalent Herrmann, Mandlebaum, Foot et Ladd, Bloom, Howland et Rich, Cushing et Stout, Junghagen et Klerker, Fischer etc.. Ce fait rabaisse certainement la valeur de la splénectomie dans le traitement de la maladie de Gaucher. Il est à noter que dans notre prémier cas, le malade splénectomisé depuis 18 ans ne présentait aucun trouble osseux.

4. — *Particularités hématologiques.*

Comme dans la majorité des cas, il y avait chez notre malade une leucopénie notable aux environ de 2000, sans modifications appréciables de la formule sanguine. Les chiffres les plus bas que nous ayons relevé dans la littérature sont ceux de Mühsam (1600 globules blancs, 700 à la suite de radiothérapie) de Lilienthal (1200 leucocytes) et de Schlagenhaufer (800). Pick cite même un chiffre de 500 globules blancs. Mais il faut noter la grande fixité

du chiffre leucocytaire et de son porucentage : l'alimentation, la présence des accidents péritonéaux, l'épreuve de l'adrénaline n'ont pas modifié l'image blanche périphérique. Que l'épreuve de l'adrénaline soit négative, est une notion d'ailleurs connue ; il n'y a que quelques faits rares (ceux de Weltmann et Deuticke, de Lippmann en particulier) qui ne se conforment pas à cette règle.

La crase sanguine était légèrement modifiée avec abaissement des hématoblastes à 18.000. Dans la plupart des observations que nous avons consultées leur nombre était supérieur au nôtre : seuls 2 cas (un cas de Pick et un autre de Fischer) avaient une thrombopénie plus accentuée (15.000 éléments).

Nous avons recherché en vain sur un nombre considérable de lames la présence de cellules de Gaucher. Seul dans la littérature Di Guglielmo en signale quelques-unes dans le sang circulant.

Au point de vue chimique la plupart des examens que nous avons fait faire n'ont guère montré de modifications pathologiques : globuline, sérine, glucose, urée, bilirubine, ont un taux normal. La cholestérinémie est par contre abaissée de moitié environ ; l'insaponifiable X est au contraire augmenté. La plupart des observations qui renferment des données sur la chimie du sang dans la maladie de Gaucher insistent sur la non-modification de la quantité d'urée, de glucose, de globuline et de sérine. La bilirubinémie normale dans la plupart des cas est trouvée augmentée dans deux cas de Mühsam. La question de la cholestérine a été plus controversée à la suite de l'affirmation d'Eppinger que la maladie de Gaucher s'accompagne d'hypercholestérinémie, qui serait même le trouble expliquant l'infiltration du système phagocytaire. C'est avant tout Lieb qui a battu en brèche cette manière de voir et en effet les chiffres normaux ou légèrement diminués de la cholestérine sanguine, que notent la plupart des auteurs, lui donnent raison. Notre premier malade avait une cholestérinémie normale.

Nous n'avons pas trouvé de renseignements sur l'insaponifiable X dans les cas publiés, mais nous insistons sur le fait que dans notre première observation il était aussi augmenté.

5e. — Chez notre malade il existait une calcification générale des artères. L'ensemble des artères des membres est très visible sur les radiographies de l'aorte elle-même présente des calcifications. Ce fait nous semble intéressant à souligner, étant donné les rapports intimes qui unissent dans les artères les dépôts calciques et les troubles du métabolisme des lipoïdes.

Chez le malade de 27 ans dont on vient de lire l'observation détaillée (voir plus haut, observation No 1), il y avait une calcification coronarienne et sur l'intima aotique des zones en stries d'infiltrations lipoïdiques. Nous croyons qu'il n'est pas sans intérêt de rapprocher ces deux faits.

CHAPITRE III.

CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Le traitement spécifique de la maladie de Gaucher reste encore à trouver : comme la cause exacte de cette affection nous échappe, la thérapeutique en est forcément hésitante et avant tout symptomatique. Voyons quels sont les moyens qui ont été utilisés chez les malades et quels effets ont été réalisés. Nous rapporterons en même temps ce que nous avons constaté dans nos deux observations.

1e. — *La splénectomie.*

On a cru longtemps tenir en cette opération le traitement de choix, d'autant plus que la rate passait, il y a peu d'années encore, pour le point de départ des lésions et des troubles causés par le processus morbide. On sait de nos jours que cette dernière idée est fausse, mais la spénectomie reste encore la ressource à laquelle on a souvent recours.

Tentée, avec succès d'ailleurs, pour la première fois par Picou et Ramond en 1895, elle a été pratiquée maintes fois depuis et A. W. Fischer dans une statistique datant de 1927 en a pu réunir 41 cas. Les résultats que cet auteur rapporte semblent encourageants puisqu'à part 8 cas de mort rapide, les autres malades ont survécu à l'intervention et que 4 d'entre eux étaient encore en assez bon état de santé plus de 8 ans après.

Notre premier malade a été splénectomisé lui aussi, et il semble qu'il représente un succès opératoire certain, puisqu'il a survécu 18 ans à l'opération. (Cette survie est la plus longue qu'on signale dans la littérature).

D'une façon générale on a conclu que si le malade ne succombe pas immédiatement après l'intervention (du fait du traumatisme

opératoire, d'une complication, etc..), celle-ci a de fortes chances de l'améliorer.

On a essayé d'expliquer les effets de la spénectomie en disant qu'elle enlève la majeure partie du tissu réticulo-endothélial ou encore qu'elle débarrasse les sujets atteints, de la plus grande masse de substance gauchérienne d'où partent peut-être des produits toxiques. Toutes ces interprétations sont fort douteuses, et certaines survies après ce traitement sont à rapprocher de la chronicité naturelle du mal chez l'adulte, où il s'étend parfois sur plusieurs dizaines d'années (Schlagenhaufer signale un cas qui a été suivi pendant 38 ans sans que l'on ait opéré).

La généralisation de l'affection à la plupart des organes ne constitue pas, un argument en faveur de la splénectomie. Nous savons d'ailleurs que celle-ci est suivie parfois d'une recrudescence des lésions dans d'autres organes: le foie par exemple (comme peut-être dans notre cas) et surtout le squelette, et maints troubles osseux ont été signalés consécutivement à l'opération (Herrmann, Cushing-Stout, Klercker, etc.. L'existence de grosses lésions osseuses chez notre 2e malade nous a donc fait rejeter une telle thérapeutique.

Nous croyons que la splénectomie n'a que trois indications: tout d'abord la forme du nourrisson qui évolue rapidement vers la mort, que l'opération pourra peut-être retarder; ensuite tous les cas où la rate amène par son hypertrophie une gêne appréciable pour le malade (pesanteur dans l'hypochondre gauche, douleurs dans cette région, etc..); enfin la tendance des troubles sanguins à s'accentuer malgré la thérapeutique médicamenteuse instituée: Dans tous les cas en effet (et notre premier malade en fournit une preuve typique) la splénectomie fait rétrocéder l'anémie, la leucopénie et la tendance aux hémorragies. Elle constitue donc au premier chef une sorte de thérapeutique symptomatique et rien de plus.

2e. — *Le traitement antisyphilitique* ne donne aucun résultat. Une cure de salvarsan a été pratiquée dans notre 1er cas sans effet.

3e. — *Les médications hémopoïétiques arsénicales* instituées chez nos deux malades n'ont pas amené l'amélioration escomptée.

Par contre *l'hépatothérapie* a donné dans notre second cas des résultats appréciables et persistants ; passage du nombre des hématies de 2.100.000 à 4.750.000.

4e. — *La radiothérapie splénique* est contre-indiquée : restée sans effet dans le premier cas, elle a eu par contre des *inconvénients réels* chez l'autre malade où après les premières séances d'irradiation une grande fatigue, des douleurs de sciatique, des gingivorragies et des épistaxis, une chute des hématies de 3.744.000 à 2.800.000 se sont installés. De tels faits ne semblent pas avoir été signalés dans les cas où l'on a eu recours aux rayons X : cependant Mühsam rapporte une observation où ce traitement a provoqué une chute des leucocytes de 2.300 à 700. Nous nous rallions donc pleinement à l'opinion de Lippmann qui dit que la *leucopénie constitue une contre-indication formelle de la radiothérapie splénique :* on évitera ainsi des désastres.

5e. — Nous avons appliqué chez le malade porteur de la gibbosité gauchérienne un corset plâtré qui l'a beaucoup soulagé.

Fig. 1. Colonne cervicale. (Obs. 2, H..)

Fig. 2. Colonne lombaire. (Obs. 2, H...)

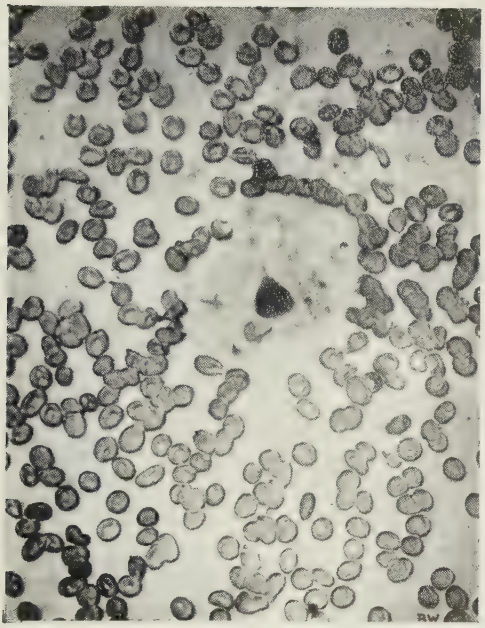

Fig. 3. Obs. No 2 (H...) Cellule de Gaucher dans le frottis de rate.
Microphoto. Phoku 1/1.
Objet. Apochrom × 40.

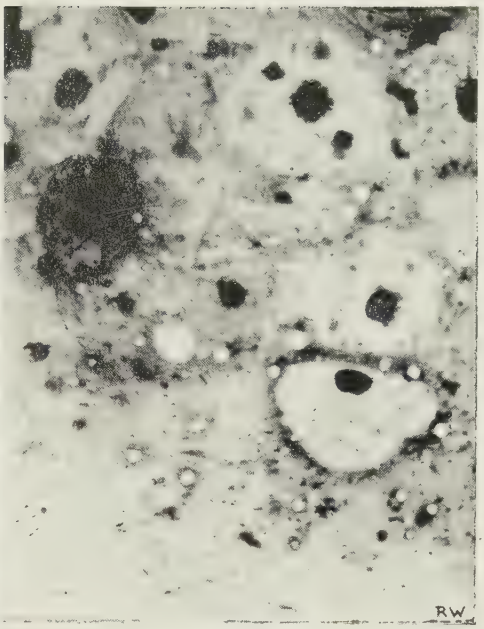

Fig. 4. Obs. No 2 (H...) Cellules de Gaucher dans l'expectoration.
Microphoto. Phoku 1/1.
Objet. Apochrom × 40.

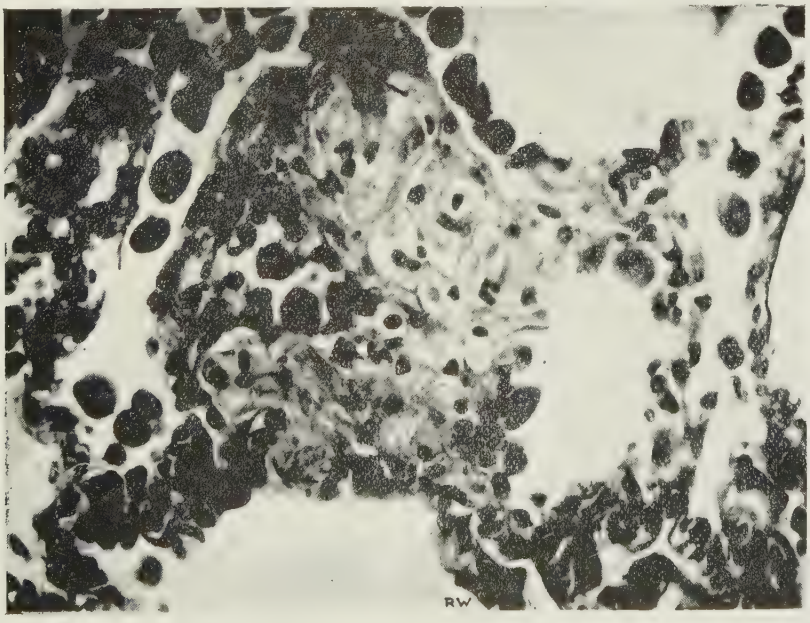

Fig. 5 Obs. No 1 (K...). Cloisons alvéolaires, en transformation gauchérienne.
Microphoto. Phoku 1/1.
Objet. Apochrom × 40.

CHAPITRE IV.

CONCLUSIONS.

Nous rapportons dans ce travail les observations de deux cas de maladie de Gaucher qui constituent les 15e et 16e cas publiés en France. Nous insistons en particulier sur les points suivants :

1e. — Chez le premier malade les *symptômes principaux* étaient l'hépatomégalie considérable et l'ascite ; la rate avait été enlevée il y a 18 ans.

Les *signes cardinaux* étaient chez l'autre : la splénomégalie, le gros foie, la cyphose avec de grosses destructions vertébrales et l'anémie accompagné d'un abaissement du chiffre des leucocytes et des hémoblastes.

Dans l'un et l'autre cas l'évolution prolongée est à souligner.

2e. — Le *diagnostic* de maladie de Gaucher a été posé par des méthodes différentes chez les deux malades.

Chez l'un, c'est la *splénectomie* et l'examen histologique de la rate qui a permis de conclure ;

Chez l'autre nous avons pu éliminer cliniquement la plupart des affections du système réticulo-endothélial, mais c'est *la ponction de la rate* qui nous nous a orienté d'une façon définitive. Cette ponction a été suivie d'accidents de courte durée.

3e — L'étude que nous avons faite nous a permis d'isoler pour la première fois la *forme pulmonaire* de la maladie de Gaucher.

L'existence de lésions pulmonaires nettes chez l'un des malades en constitue la base anatomique (Rappelons que jusqu'ici la description de lésions gauchériennes du poumon a été suivie chaque fois de réserves par les cinq auteurs qui l'ont faite sur des nourrissons).

La présence d'une expectoration muqueuse chez l'autre, renfermant d'une manière constante et en quantité innombrable des cellules de Gaucher typiques en représente le corollaire clinique.

L'existence de ces lésions au sein du parenchyme pulmonaire est un argument de plus en faveur de la nature réticulo-endothéliale de certains éléments de l'alvéole. Elle doit faire rejeter l'opinion de Pick de la limitation du processus morbide à la rate, au foie, aux ganglions lymphatiques et à la moelle osseuse.

4e. — Mentionnons les *lésions gauchériennes de la choroïde* constatées dans notre premier cas par MM. Redslob et Géry, pour la première fois dans la littérature.

5e. — Dans le poumon, les cellules bordant certains capillaires ont été trouvées transformées en cellules de Gaucher : *les enthéliums* participent donc eux aussi à la genèse de ces éléments.

6e. — *Le foie* atteint chez le malade splénectomisé un volume énorme. Son étude histologique nous fait conclure à l'existence entre les travées hépatiques et la rangée des cellules de Kupffer, d'éléments réticulés, telle que l'admettent Oberling et Woringer.

7e. — Les *lésions osseuses* que nous avons détaillées dans notre seconde observation apportent une contribution importante à l'étude de la forme osseuse de la maladie. Il s'agit *là du 1er cas complet* signalé en France.

8e. — *D'autres particularités* méritent d'être signalées ; l'âge du malade, la fixité de la leucopénie, l'hypocholestérinémie dans le 2e cas.

Chez les 2 malades : l'augmentation nette de l'insaponifiable X dans le sang et la calcification de certaines artères.

9e. — Au point de vue *thérapeutique* nous ajouterons que la splénectomie supprime les troubles sanguins ce qui explique peut-être la survie de 18 ans à cette opération dans notre premier cas.

La radiothérapie splénique reste sans résultats ou au contraire amène des effets désastreux.

L'hépatothérapie agit favorablement sur l'anémie.

Vu, le Président de thèse :
Pr. MERKLEN

Vu, le Doyen :
Pr. MERKLEN

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Strasbourg
Président du Conseil de l'Université
J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE. (*)

ABRAHAMS A. : «Gauchers disease» (*Proc. Roy. Soc. Med.*, T. 25, p. 789, avril 1932).

ABRICOSOFF A. et HERZENBERG : «Zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselanomalien» (*Virchows Archiv*, Vol. 274, 1929).

ADDISON O. L. et PRITCHARD H. : «Specimen of the spleen from a case of Gauchers splenomegaly» (*Proc. Roy. Soc. Med.* T. 27, 1923-1924, *Section Stud. Dis. Child.*, p. 19-21).

AIELLO G. : «Ricerche sulla milza in rapporto colla malattia di Gaucher» (*Arch. di patol. e clin. med. Bologna*, juin 1922, p. 411-420).

AIELLO G. : «Ueber die Chemie der Normal- und Gauchermilz» (*Biochem. Zeitschr.*, T. 124, p. 228, 1921).

ANITSCHKOW : «Ueber experimentell erzeugte Ablagerungen von anisotropen Lipoidsubstanzen in der Milz und im Knochenmark» (*Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol.* vol. 57, p. 201, 1914).

* ANTONOW A. : «Zur pathologischen Anatomie der Gaucherkrankheit» (*Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* vol. 41, p. 26-44, 1931).

APERT E. : «La maladie de Gaucher (splénomégalie primitive familiale). Ses diverses variétés et particulièrement ses variétés précoces» (*L'Hôpital* 1927, N° 1, p. 9).

ASCHOFF L. : «Das reticulo-endotheliale System» (*Ergebn. d.inner. Med. u. Kinderheilk.* vol. 26, p. 1, 1924).

(*) Les travaux que nous n'avons pas consultés directement sont signalés par un astérisque.

ASCHOFF L. et KIYONO : «Zur Frage der grossen Mononucleären» (*Folio haemat.* vol. 15, p. 383).

AUBERTIN C. : «Le diagnostic des anémies spléniques» (*Presse Médicale* 1925, p. 826-829).

BABES A. : «Les lésions de la rate semblables à celles de la maladie de Gaucher obtenues par les injections de goudron chez le lapin» (*Bull. de l'Assoc. franç. p. l'étude du cancer.* vol. 18, p. 718-722, nov. 1929).

BABES A. : «Gaucherähnliche Milzveränderungen bei Teerpinselungen der Kaninchenhaut» (*Virchows Archiv.* vol. 272, p. 411-417, 1929).

BABES V., AUREL et BABES A. : «Un cas de maladie de Gaucher avec grandes cellules éosinophiles» (*C. R. Soc. biol.* 1913, p. 575).

BARAT J. : «Zur Histopathologie der grosszelligen Splenomegalie, typus Gaucher» (*Folia haemat.* vol. 26, p. 203-210, 1920-1921).

* BARCHASCH P. A. et GURIN B. J. : «Klinik und intravitale Erkennung des Morbus Gaucher (*Folia haemat.* vol. 45, p. 43-54, août 1931) cité par DI GUGLIELMO (*Haemat. Archivio*).

BERNSTEIN E. P. : «Gaucher splenomegaly, diagnosed by spleen puncture before operation» (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.* vol. 64, 3 juin 1915, p. 1907).

BEUMER H. : «Zur Chemie der Gauchersubstanz» (*Klinische Woch.* p. 758, 15 avril 1928).

* BLOOM W. : «Splenomegaly (Type Gaucher) and lipoid-histiocytosis (Type Niemann)» (*Americ. Journ. of Pathol.* 1925, vol. I, p. 595-626) cité par A. W. FISCHER (Beitr. zur *Klin. Chir.*).

* BLOOM W. et KERN R. : «Spleens from Gauchers disease and lipoid-histiocytosis ; chemical analysis» (*Archives Intern. Med.* vol. 39, p. 456-461, mars 1927) cité par EPSTEIN (*Klin. Woch.* 1931).

BONNEL F. J. B. : «La maladie de Gaucher. A propos du 4e cas d'endothéliome de la rate publié en France». (*Société de Médecine et de chirurgie de Bordeaux*, juin 1929 ; *résumé dans la Presse Médicale*, 3 août 1929, p. 1014).

BONNEL F. J. B. : «La maladie de Gaucher. A propos du 4e cas d'endothéliome de la rate publié en France». (*Bullet. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, vol. 18, p. 521-537, juillet 1929).

* BONTA M. B. : «Splenectomy in Gauchers disease ; report of case». (*Proc. Staff. Mect. Mayo clin.*, vol. 4, p. 262, 4 sept. 1929).

* BONTA M. B. : «Splenectomy in Gauchers disease». (*Arch. Surg.* vol. 21, p. 851-859, nov. 1930).

BOVAIRD : «Primary splenomegaly. Endothelial hyperplasia of the spleen two cases in children. Autopsy and morphological examination in one». (*Americ. Journ. of Med. Sciences*, vol. 120, p. 377, 1900).

BRILL N. : «Primary splenomegaly with a report of the cases occurring in one family». (*Americ. Journ. of Med. sciences*, vol. 121, p. 377, 1901).

BRILL N. : «Primary splenomegaly Gaucher type». (*Ibid.* vol. 129, p. 491, 1905).

BRILL N., MANDLEBAUM et LIBMANN : «Primary splenomegaly Gaucher type ; Report of one for four cases occurring in a single generation of one family (*Ibid.*, vol. 129, p. 491, 1905).

BRILL N., MANDLEBAUM et LIBMANN : «Primary splenomegaly of the Gaucher type. A report of the second of four cases occurring in a single generation of one family (*Ibid.*, vol. 137, p. 849, juin 1909).

BRILL N. et MANDLEBAUM : «Larg-cell splenomegaly (Gauchers disease). A clinical and pathological study». (*Ibid.*, vol. 146, p. 863, 1913).

* BRUNNER H. : «Ueber das Vorkommen von Gaucherzellen im Felsenbeine nebst Bemerkungen zur kausalen Genese der

Otosklerose». (*Zeitschr. f. Hals, Nasen und Ohrenk.*, vol. 22, p. 60-74, 16 juin 1928).

BYCHOWSKI : «Zur Kasuistik der heredofamiliären Splenomegalie». (*Wien. Klin. Woch.* N° 44, p. 1519, 2 nov. 1911).

CARR J. et MOORHEAD L. : «Report of a case Gaucher type of spleen». (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 4 janvier 1919).

CASCELLI G. : «Il morbo di Gaucher (endothelioma primitivo della milza)». (*Morgagni Milano* 1925, p. 417-421) *résumé dans le Zeitbl. f. Chirurgie* 1925, p. 2390.

* DE CASTRO-FREIRE L. et QUINTELA L. F. : «Un caso de doença de Gaucher». (Lisbonne 1926), cité par DI GUGLIELMO (*Haematologica*).

CHAUDLER POOT : «Relation d'un cas de splénomégalie de Gaucher». (*Americ. Journ. of diseases of children*, mai 1921). *Résumé dans les Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*. 1922, p. 253.

* COLLIER W. A. : «A case of enlarged spleen in a child aged six». (*Transactions of the Pathol. Soc. of London*, vol. 46, p. 148, 1895), cité par L. PICK (*Ergebn. d. Inn. Med.*).

COMBY : «La maladie de Gaucher chez les enfants». (*Arch. de Méd. des enfants*, 1916).

* CORNIL : Bull. et mém. de la société anat. de Paris, 1895, p. 533.

CUSHING E. H. et STOUT A. P. : «Gauchers disease». (*Arch. of Surg.*, vol. 12, p. 539, 1926).

DAVIDSOHN L. W. : «Ein Fall von Splenektomie bei der sogenannten Gaucherschen Krankheit». (*Arch. f. klin. Chir.*, vol. 150, p. 537-547, 1928).

DIENST G. : «Les splénomégalies à cellules lipoïdiques du nourrisson». (*Le Scalpel*, t. 82, p. 225-236, 1929). *Résumé dans Le Sang*, p. 443, année 1931.

* DONOVAN E. J. : «Splenectomy in child 11 months of age for Gauchers disease». (*S. Clin. North America*, vol. 11, p. 517, juin 1931).

DORE S. E. : «Gauchers disease with cutaneous lesions». (*Proc.*

Roy. Soc. Med. 1925-1926, T. 19, *Section of dermatology*, p. 50-52). *Résumé dans Le Sang* 1928, p. 53.

DOWNES: «Primary splenomegaly of the Gaucher type; report of a successful splenectomy». (*Medical Record* avril 1913, vol. 83, p. 697).

* DUBINSKAJA B. ēt MELNIKOWA-RASWEDENKOWA A.: «Morbus Gaucher in der U. d. S. S. R.» (*Virchows Arch.*, vol. 276, 1930) cité par A. SOKOLOWSKI.

* DUMBADYE D.: «Un cas de maladie de Gaucher». (*Vestnik Rhir.* vol. 11, p. 177-186, 1927) cité par ANTONOW.

EPPINGER: «Die hepato-lienalen Erkrankungen». (*Enzyklopedie der Klin. Medizin.* Berlin 1920, p. 516).

EPSTEIN E.: «Zur Chemie der Gauscherschen Krankheit und zur Frage der sogenannten Lipoidzellenhyperplasie». (*Klin. Woch.* 1924, p. 2194).

EPSTEIN E.: «Ueber Gaucher-Krankheit». (*Wiener klin. Woch.* 1924, p. 352).

EPSTEIN E.: «Beitrag zur Chemie der Gaucherschen Krankheit». (*Biochem. Zeitschr.*, vol. 145, p. 398-414, 1924).

EPSTEIN E.: «Beitrag zur Pathologie der Gaucherschen Krankheit». (*Virchows Arch.*, vol. 253, p. 157-207, 1924).

EPSTEIN E.: «Beitrag zur Pathologie, Chemie und Systematik der Gaucherschen Krankheit». (*Wiener Klin. Woch.* 1924, p. 1179-1181).

EPSTEIN E.: «Der gegenwärtige Stand der Lehre vom Chemismus der Zellen und Gewebe in Bēziehung zur Pathologie der allgemeinen Lipoidosen. (*Gauchersche, Niemann-Picksche Krankheit* etc.)». (*Wiener Klin. Woch.* 29 août 1931, p. 1601-1607).

EPSTEIN E. et LORENTZ K.: «Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit verglichen mit der Lipoidchemie des Morbus Gaucher und der Schüller-Christianschen Krankheit». (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, vol. 192, p. 145-170. 1930).

EPSTEIN E. et LORENTZ K. : «Ueber den Phosphatid- und Cerebrosidgehalt von Milz und Leber eines Falles von Morbus Gaucher im Säuglingsalter». (*Virchows Arch.*, vol. 274, p.295, 1929).

ERDMANN et MOORHEAD : «Splenectomy for splenomegaly (Gaucher type)». (*Americ. Journ. of Med. Sciences*, vol. 147, p.213, 1914).

* EVANS F. A. : «Gaucher splenomegaly in a child». (*Proc. of the New-York pathol. soc.*, vol. 16., p. 114, 1916) cité par L. PICK (*loc. cit.*).

EVANS, REUBEN et LILIENTHAL : Cas rapportés in Mandlebaum (*Am. Journ. of Med. sciences*, mars 1919).

FAHR T. et STAMM C. : «Kurzer Beitrag zur Frage der Splenomegalie Typ Gaucher». (*Monatsschr. f. Kinderh.*, vol. 26, p. 169-174, 1923).

FAHR T. et STAMM C. : «Zur Frage der sogenannten Lipoidzellenhyperplasie». (*Klin. Woch.* 1924, N° 26, p. 1206).

FEIERTAG : «Zur chronischen familiären Splenomegalie Typ Gaucher». (*Petersburg Med. Woch.* 1913, p. 298).

FISCHER A. W. : «Zur Pathologie und Chirurgie der Gaucherschen Krankheit. Indikationen- und Erfolgsaussichten der Splenektomie». (*Beitr. zur klin. Chir.*, vol. 141, p. 290-320, 1927).

FISCHER A. W. : «Das Röntgenbild der Knochen besonders des Femur in der Diagnose des Morbus Gaucher». (*Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.*, vol. 37, p. 158-164, février 1928).

* FOOT N. C. et LADD W. E. : «Report of a case of Gauchers splenomegaly». (*Americ. Journ. Dis. Child.*, 1921, p. 426-436) cité par L. PICK. (*loc. cit.*).

* FREEDMANN S. S. : «Review of some rare diseases of infancy and childhoot with special reference to Gauchers splenomegaly and Niemann-Pick disease». (*Rhode Island M. J.*, vol. 14, p. 158-161, oct. 1931).

FRICK P. et FRIEDRICH G. : «Morbus Gaucher im frühen Kindes-

alter». (*Arch. f. Kinderh.*, vol. 90, p. 1-10, 28 mars 1930) cité par DI GUGLIELMO (*loc. cit.*).

GAUCHER : «De l'épithélioma primitif de la rate. Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie». (*Thèse de Paris*, 1882). id. *France Médicale* 1892.

GELMANN G. : «Gauchers disease». (Gauchers splenomegalia». (*Polska Gazeta Lekarska*, vol. 10; p. 664-667, 30 août 1931), cité par A. Sokolowski.

GERSTL P. : «Rachitischer Zwergwuchs und Splenomegalie Gaucher bei einer Frühgeburt». (*Archiv f. Kinderheilk.* vol.69, p. 357-365, 1921).

GOETZKY : «Splénomégalie familiale». (*Münch. med. Woch.*, 26. août 1913).

GOUNELLE H. : «Contribution expérimentale à l'histogénèse du monocyte à partir du tissu réticulo-endothélial». (*Thèse Strasbourg* 1927-1928), avec bibliogr. sur le tissu rét.- end.

* GRAHAM et BLACKLOCK J. W. S. : «Gauchers disease : clinical and pathological study». (*Arch. Dis. Childhood.* oct. 1927, 267-284).

* GRAZIADEI : «Splenomegalia familiare tipo Gaucher». (*Rivista critica di clinica medica*, N° 29, 1910), cité par V. Tramontano.

DI GUGLIELMO G. : «Le lipoidosi generali (morbo di Gaucher, morbo di Niemann-Pick, morbo di Schüller-Christian» (*Boll. d. Soc. med. chir. Pavia*, vol. 45, p. 697-708, 1931).

DI GUGLIELMO G. : «La cellula di Gaucher nel sangue periferico». (*Haematologica Archivio*, vol. 12, fasc. 6, p. 615-634, 1931).

GUIBERT H. L. : «Deux cas de splénomégalies primitives ; réticulo-endothéliome typique et maladie de Gaucher». (*Bull. Assoc. franç. p. l'étude du cancer*, vol. 19, p. 575-609, juillet 1930).

GUILLOT H. L. : «Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher (endothéliome primitif de la rate) et de son traitement par la splénectomie (*Thèse Paris*, 1923).

GUYOT : «Endothéliome de la rate et splénectomie». (29e *congrès de chirurgie,* 1920).

HAMPERL H. : «Ueber die pathologischanatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter (*Virchows Arch.* vol. 271, p. 147-163, 1929).

* HARA et GUIDO : California and West Med., vol. 25, p. 215, 1926, cas rapporté par Reiss et Kato.

* HARPER : «Splenomegaly of Gaucher type. Splenectomy». (*Southern Med. Journ. Birmingham,* oct. 1926) cité par A. W. Fischer, (*loc. cit.*).

DE HARVEN M. : «Intérêt pratique de la biopsie dans la splénomégalie (*Presse méd.*, p. 426, 21 mars 1931).

HARVIER et LÉBÉE : «Splénomégalie chronique familiale du type Gaucher». (*Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp.* vol. 47, p. 86, 19 janvier 1923).

* FOLKE HENSCHEN : «Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher. Discussion». (*Rapp. et C. R. du XIIe Congrès des médecins des pays du Nord,* août 1925 *Acta medica Scand*), cité par L. Pick (*Mediz. Klinik* 1927).

HERCZEL V. : «Ueber eine bisher unbekannte Ursache des Fiebers nach Milzextirpationen». (*Wiener Klin. Woch.* 1907, fasc. 5, p. 127).

HERRMANN, ROTH et BERNSTEIN : «A case of Gauchers disease in a boy thirteen Years of age. Splenectomy with recovery. (*Arch. of Pediatr.* Vol. 31, p. 340, 1914).

HESS : «Blutbefunde bei Milzerkrankungen». (*Wien. Klin. Woch.* 1910, No 7).

HOFFMANN S. J. et MAKLER M. J. : «Gauchers disease ; review of literature and report of case diagnosed from section of inguinal lymphgland». (*Am. J. Dis. child.* vol. 38, p. 775-793 oct. 1929).

* HOWLAND J. et RICH A. : «Gauchers disease with extensive involvement of the bones and invasion of the spinal canal». (*Tr. Am. Pediatr. Soc.*, vol. 36, p. 42, 1924). Cas rapporté in L. Pick (*Die Skelettform des Morbus Gaucher*).

* Hunter D. and Evans W. : «Gauchers disease 13 years after splenectomy». (*Proc. Roy. Soc. Med.*, vol. 23, p. 24-27, déc. 1929).

de Josselin de Jong et Siegenbeck van Heukelom : «Beitrag zur Kenntnis der grosszelligen Splenomegalie (Typus Gaucher)». (*Beiträge z. pathol. Anat. u. allgem. Pathologie*, vol. 48, p. 598, 1910).

Junghagen S. : «Röntgenologische Skelettveränderungen bei Morbus Gaucher». (*Acta radiol.*, vol. 5, p. 506-516, 1926).

Junius P. : «Krankheiten durch Störung des Lipoidstoffwechsels (Niemann-Picksche Krankheit, Morbus Gaucher, Schüller-Christiansche Krankheit, Xanthomatosen verschiedener Lokalisation) in Beziehung zum Sehorgan». (*Zeitschr. f. Augenh.*, vol. 76, p. 129-147, janvier 1932).

Kato K. : «Changes in bone in Gauchers disease». (*Tr. Amer. Pediatr. Soc.*, vol. 43, p. 43-45, 1931).

Kirklin B. R. et Hefke H. W. : Rœntgenologically demonstrable changes in bone in Gauchers disease ; report of case». (*Amer. J. Rœntgenol.*, vol. 24, p. 258-261, sept. 1930).

Klercker : «Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher». (*XII^e Congrès de Médecine des pays du Nord*, avril 1925. *Acta medica Scand.* 1925), *résumé dans les Arch. des mal. du cœur, des vaiss. et du sang*, 1928, p. 623.

Klercker O. : «Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher besonders in klinischer Hinsicht». (*Acta paediatrica*, vol. 6, p. 302-351, 1927).

Knox et Wahl : «A case of primary splenomegaly of the Gaucher type». (*Med. record*, vol. 86, p. 606, 1914).

Knox et Wahl : «Gauchers disease with report of two cases in infancy». (*Bull. of John Hopkins Hosp.*, vol. 26, p. 60, 1915).

Knox, Wahl et Schmeisser : «Gauchers disease. A report of two cases in infants». (*Bull. of John Hopkins. Hosp.*, vol. 27, p. 1, 1916).

KRAUS E. J. : «Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher, insbesondere der Histogenese der grosszelligen Wucherung». (*Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre.*, vol. 7, p. 186-234, 1920).

KUCZYNSKI M. H. : «Edwin Goldmanns Untersuchungen etc.» (*Virchows Archiv*, vol. 239, p. 185, 1922).

* DE LANGE C. : «Gauchers disease». (*Nederl. tijdschr. v. geneesk.* vol. 75, p. 2037, 18 avril 1931).

* DE LANGE C. et SCHIPPERS : «Ueber familiäre Splenomegalie». (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, vol. 86, p. 459, 1917), cité par Pick.

* LE FORT : Bull. et Mém. de la soc. de chirurgie Paris 1903, p. 1176. Cas rapporté dans la thèse de Robic.

LEGRAND F. A. P. : «De l'hypertrophie idiopathique de la rate». (*Thèse Lille*, 1904).

LEITER A. : «Zur Frage der familiären Splenomegalie (*Freiburger Dissertation* 1911).

LÉON-KINDBERG : «Maladie de Gaucher» (*in Nouveau Traité de Médecine, Le Sang*, p. 683).

* LEVY L. H. : «Report of a case of Gauchers disease». (*New-York M. J.* 1921, p. 586-588) cité par A. W. Fischer (*loc. cit.*).

LIEB H. : «Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie Typus Gaucher». (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, vol. 115, p. 305-313, 1924).

LIEB H. : «Cerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher». (*Ibid.*, vol. 170, p. 60-67, 1927).

LIEB H. et MLADENOVIC M. : «Cerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher». (*Ibid.*, vol. 181, p. 208-220, 1929).

* LINDAU A. : «Case of Gauchers disease». (*Acta path. et microbiol. Scandin.*, vol. 15, p. 22-23, 1928).

LIPPMANN H. : «Zur Klinischen Diagnose des Morbus Gaucher». (*Mediz. Klinik* 1922, N° 51, p. 1607-1609 ; *Deutsche Med. Woch.* 1922, N° 44, p. 1495).

LUBARSCH : «Zur Kenntnis desMakrophagen — (reticulo-endothelialen) Systems». (*Verh. Deutsch. path. Ges.* 1921, p. 63).

LUTZ : «Ueber grosszellige Hypĕrplasie der Milzpulpa bei diabetischer Lipämie». (*Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathologie*, vol. 58, p. 273, 1914).

MANDLEBAUM F. S. : «A contribution to the pathology of primary splenomegaly (Gaucher type) with the report of an autopsy on a male child four and one half years of age». (*Journ. of exper. Med.*, vol. 16, p. 797, 1912).

* MANDLEBAUM F. S. : «Two cases of Gauchers disease in adults; a study of the histopathology, biology and chimical findings». (*Journ. of amer. med. ass.*, mars 1919).

MANDLEBAUM et DOWNEY : «The histopathology and biology of Gauchers disease (Large-cell splenomegaly» (*Folia haemat.*, vol. 20, p. 139, 1916).

MARCHAND : «Ueber sogenannte idiopathische Splenomegalie (Typus Gaucher). (*Münch. med. Woch.* 1907, fasc. 54, p. 1102).

* MELNIKOFF N. F. -RAZVEDENKOFF : «Gauchers splenomegaly in the Ukraine». (*Uckrain med. visti.*, vol. 6, p. 71-83, 1930).

MÉNÉTRIER P. : «Les Tumeurs». (*in Traité de Pathologie générale de Bouchard*, T. III, 2e partie, p. 894, Paris 1900).

* MEULENGRACHT E. : «A case of Gauchers splenomegaly». (*Ugesk. f. Laeger, Kobenh.* 1925, p. 661-664).

MIENZIL : «Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Milzerkrankungen». (*Med. Klin.* 1924, p. 941, No 27).

* MILCH H. et POMERANZ : «Bone changes in Gauchers splenomegaly». (*Ann. Surg.*, vol. 89, p. 552-560, avril 1929).

* MILLS, ASNIS et BABCOCK : «Report of a case of splenomegaly». (*New-York Med. J.*, vol. 113, p. 589, 1921), cité par Reiss et Kato.

* MONCRIEFF A. : «Infantile type of Gauchers disease». (*Arch. dis. Child.*, vol. 5, p. 565-570, août 1930).

MORO H. : «Zwet Geschwister mit familiärer Splenomegalie. (*Wien. med. Woch.* 1921, p. 1384).

* MOSCHOWITZ E. : «A case of Gauchers disease». (*Proc. New-York Path. Soc.*, vol. 24, p. 18, 1924), cité par Welt, Rosenthal et Oppenheimer.

MUEHSAM R. : Familiärer Morbus Gaucher». (*Deutsche med. Woch.*, 6 avril 1928, p. 551-553).

MUEHSAM R. : «Die operative Behandlung des Morbus Gaucher». (*Archiv f. klinische Chir.* 1928, p. 215-234).

MUEHSAM R. : «Die operative Behandlung des Morbus Gaucher». (*Verhandl. d. Gesellsch. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkr.* 1929, p. 131-134).

MUEHSAM R. : «Die Diagnose und operative Behandlung des Morbus Gaucher». (*Med. Klin*, 12 avril 1929, p. 585-587).

* MUIR W. S. et LINGEMANN L. R. : «Probable case of Gauchers anemia ; case report». (*Radiology*, oct. 1931, p. 832-834).

* VON MUELLER : «Problems of disease of the joints». (*Arch. Int. Med.* 1927, p. 399-419) cité par Kirklin et Hefke.

MYERS B. : «Gauchers disease ; splenectomy» (*Proc. Roy. Soc. Med.* février 1932, p. 396-398).

VON NAGY G. : «Ueber die Technik der Milzpunktion und über ihren diagnostischen Wert». (*Klin. Woch.* T. III, p. 274-276, 1924).

NAEGELI O. : «Blutkrankheiten und Blutdiagnostik». (Berlin, *Justus Springer* 1923).

NIEMANN A. : «Ein unbekanntes Krankheitsbild». (*Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, vol. 79, p. 1, 1914).

OBERLING Ch. : «La maladie de Gaucher». (*Annales d'anat. path.* T. III, p. 353-387, 1926).

OBERLING Ch. et WORINGER P. : «La maladie de Gaucher chez le nourrisson». (*Revue franç. de Pédiatrie*, T. III, N° 4, 1927, p. 475-532).

* OPPENHEIMER B. S., WELT S. et ROSENSTAHL N. : «Recent observations on Gaucher type of splenomegaly». (*Tr. A. Am. Physicians*, vol 43, p. 136-141, 1928).

PASCHIN A. N. et KRITSCH N. J. : «Grosszellige Splenomegalie von

Typus Gaucher». (*Zentralblatt f. allg. Path. Anat.*, vol 35, p. 74, 1924).

PHÉLIZOT G. et ROSENKRANTZ : «A propos d'un cas de maladie de Gaucher. Diagnostic différentiel entre les maladies de Gaucher, Niemann-Pick et Schüller-Christian» (*Réunion pédiatrique de Strasbourg;* février 1932).

PICK L. : «Zur pathologischen Anatomie des Morbus Gaucher». (*Sitzungsber. der Berliner med. Gesellschaft,* 11 octobre 1922; *Med. Klin.* 1922, N° 44, p. 1423; *Deutsche med. Woch.* 1922, N° 44, p. 1495).

PICK L. : «Ueber den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie und histio-pathogenetische Umgrenzung, nebst Untersuchungen über den Morbus Gaucher der Säuglinge und über die Beteiligung des Skelettsystems».

I. Klinischer Abriss und pathologische Anatomie des Morbus Gaucher (*Med. Klinik* 1924, N° 40, p. 1399 et N° 41, p. 1433).

II. Die Histio-und Pathogenese des Morbus Gaucher, seine histio- und pathogenetische Abgrenzung von ähnlichen Krankheitszuständen insbesondere der lipoïdzelligen Splenohepatomegalie (Typus Niemann) (*Med. Klin.* 1924, N° 44, p. 1526, N° 45, p. 1561; N° 50, p. 1774, N° 51, p. 1812).

III. Beiträge zur Kenntnis des Morbus Gaucher der Säuglinge und die Beteiligung des Skelettsystems (*Med. Klin.* 1925, N° 12, p. 441, N° 13, p. 475, N° 14, p. 509, N° 19, p. 667).

PICK L. : «Zur Histogenese der Gaucherzellen in der Milz». (*Virchows Archiv* 1925, p. 782-797, vol. 254).

PICK L. : «Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoïdzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoïdzellenhyperplasie der Milz». (*Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.* 1926, T. 29, p. 519-627).

PICK L. : «Die Skelettform (ossuäre Form) des Morbus Gaucher». (1927 Jena; *Verlag G. Fischer*. Brochure de 75 pages).

PICK L. : «Ueber die lipoïdzellige Spleno-hepatomegalie Typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung». (*Med. Klin.* sept. 1927, p. 1483-1488).

PICOU et RAMOND : «Splénomégalie primitive. Epithélioma primitif de la rate». (*Archives de méd. expérim.*, T. 7, 1896, p. 168).

* PITTALUGA G. et GOYANES J. : «Contribucion al estudio de las lesiones celulares de la «enfermedad de Gaucher». (*An. de Med. Int. mars* 1932, p. 189-214).

* PITTALUGA G. et ROF J. : «Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher-Schlagenhaufer». (*Folia haemat.*, vol. 46, p.299-320, février 1932).

PLEHN : «Familiäre Milz- und Lebervergrösserung mit Anämie und gutartigem Verlauf». (*Deutsche Med. Woch.* 1909, N° 40, p. 1749).

* POOL E. H. : «Gaucher spleen». (*Ann. Surg.* 1921, vol. 74, p. 635-637) cité par A. W Fischer (*loc. cit.*).

REBER M. : «Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter». (*Jahrbuch f. Kinderh.* 1924, vol. 105, p. 277-289), cité par L. Pick (*loc. cit.*).

REISS O. et KATO K. : «Gauchers disease : clinical study with special reference to rœntgenography of bones». (*Am. J. Dis. Child.*, vol. 43, p. 365-386, février 1932).

* RENKI R. : «Gauchers disease». (*Polska gaz. lek.* 23 oct. 1927, p. 857-860).

RETTIG : «Ueber Splenomegalie Typ Gaucher». (*Berliner Klin. Woch.* 1909, p. 2046).

*REUBEN M. S. : « Splenohepatomegaly». (*Am. Journ. dis. child.* vol. 8, 1914, p. 336).

* REUBEN M. S. : «Gauchers disease». (*Anch. of pediatr.*, T. 41, 1924, p. 456), cité par Welt, Rosenthal et Oppenheimer (*loc. cit.*).

* Reuben M. S. : «Gauchers disease». (*New-York med. Journ.* 1918, p. 118), cité par L. Pick (*loc. cit.*).

Ricen L. : «Gauchers disease ; report of a case». (*Northwert med. Seattle* 1925, p. 81-87).

Risel : «Demonstration von Präparaten eines Falles von grosszelliger Splenomegalie (Typus Gaucher)». (*Zentralbl. f. allgem. Path. und pathol. Anat.*, vol. 20, N° 11, juin 1909, p. 502).

Risel : «Ueber die grosszellige Splenomegalie (Typus Gaucher) und über das endotheliale Sarkom der Milz». (*Beitr. zur pathol. Anat. u. allgem. Pathol.*, vol. 46, p. 241, 1909).

Robic : «Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher». (*Thèse Bordeaux* 1919-1920).

* Rusca C. L. : «Sul morbo di Gaucher». (*Atti. Soc. lomb. di sc. med. e. biol.* 1920, p. 354-358).

* Rusca C. L. : «Sul morbo di Gaucher ; contributo allo studio delle malattie sistematiche dell' apparato emo-linfopojetico». (*Haematologica* 1921, p. 441-509), cité par Tramontano (*Gazetta int.*).

Sabrazès J., Dupérié R. et Bonin A. : «La splénectomie précoce dans la maladie de Gaucher et les tumeurs spléniques (réticulo-endothéliomes) ; le cytodiagnostic splénique». (*XIX^e congrès français de médecine ; Presse Méd.* 26. oct. 1927, p. 1300).

* Santee H. E. : «Gauchers disease with report of two cases in brothers». (*Ann. Surg.* 86 ; p. 707-714, nov. 1927), cité par Welt etc.

* Sappington J. W. : «Gauchers disease». (*Journ. Am. Med. Assoc.* 1920, p. 105-107)

Schittenhelm A. : «Handbuch der Krankheiten des Blutes und blutbildenden Organe (Klinik des reticulo-endothelialen Systems)». (*Berlin Verl. Julius Springer* 1925).

Schlagenhaufer : «Ueber meist familiär vorkommende histologische charakteristische Splenomegalien (Typus Gaucher)». (*Virchows Arch.*, vol. 187, p. 125, 1907).

SCHOENDORFF: «Lipoïdzellige Hyperplasie der Milz bei diabetischer Lipoïdämie». (*Virchows Archiv*, vol. 258, p. 246, 1925).

* SCHUSTER N. H.: «A case of Gauchers anaemia». (*Lancet*, vol. 207, p. 170, 1924).

SECRETAN A.: «Contribution à l'étude des splénomégalies». (*Thèse Lausanne*).

SIEGMUND: «Lipoïdzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher». (*Verhandl. d. deutsch. path. Gesell.* 1921, p. 59-62).

SIEGMUND: «Lipoïdzellenhyperplasie und Splenomegalie Gaucher». (*Münch. Med. Woch.* 27 mai 1921).

* SMITH L.: Childrens Hosp.. Boston 1925, cité par Hoffmann et Makler.

SOKOLOWSKI A.: «Basophile kugelförmige Gebilde im Milzpunktate im Verlaufe des Morbus Gaucher und die Bedeutung des Sternumpunktates für die Diagnose dieser Erkrankung. (*Folia haemat.*, vol. 46, p. 281-291, février 1932 et *Polska Gaz. lek.*, 13 mars 1932, p. 197-200).

* SPACKMANN W. et MACKIE: «Gauchers type of splenomegaly in a Mahratta village with a case treated by splenectomy; with pathological notes». (*Indian Med. gaz.* 1925, p. 69-72).

STEVENSON: «Splenomegaly (*Brit. med. journ.* 1913, vol. 2, p. 847).

TRAMONTANO V.: «Sul morbo di Gaucher». (*Gazz. intern. med. chir. Napoli* 1925, 47 pages).

TRAMONTANO V.: «Contribution à l'étude de la maladie de Gaucher». (*Rinasc. Med.*, 1. juillet 1925).

ULLRICH et HENTSCHEL: «Demonstration eines 2 3/4-jährigen Knaben mit Morbus Gaucher». (*Klin. Woch.*, N° 7, p. 332, 1931).

* VEEDER et CLOPTON: J. Missouri M. A., vol. 14, p. 49, 1917, cité par Hoffmann et Makler.

VERSÉ: «Diskussion zum Vortrag von L. Pick: «Zur pathologi-

schen Anatomie des Morbus Gaucher». (*Med. Klin.* 1922, N° 45, p. 1449).

* WAHL et RICHARDSON : «A study of the lipin content of a case of Gauchers disease in an infant». (*Arch. int. med.*, vol. 18, p. 238, 1916).

* WARREN L. F. : «Gauchers disease». (*Warthin Ann.*, p. 535-545, 1927).

WAUGH et MAC INTOSH : «The histogenèsis and nature of Gauchers disease». (*Arch. Int. Med.*, 1924, p. 599-610).

WEIL P. E. et CHEVALLIER P. : «La maladie de Gaucher». (*Paris Médical*, 15 mai 1926, p. 463-473).

WELT S., ROSENTHAL N. et OPPENHEIMER B. S. : «Gauchers splenomegaly with special reference to skeletal changes». (*Journ. of Am. Med. Assoc.*, p. 637-644, 23 février 1929).

WELTMANN O. et DEUTICKE P. : «Untersuchungen von 2 Fällen von Splenomegalie, Typ Gaucher». (*Wien. Klin. Woch.* 1927, 21 juillet, p. 937).

* WESTENBRINK : «Chemische Untersuchung eines Falles von Gaucher'scher Krankheitt». (*Arch. Neerl de physiol.*, 22 déc. 1931, p. 502-509).

* WESTENBRINK H. : «Gauchers disease». (*Ned. tijdschr. v. geneesk.*, p. 4987-4988, 3. oct. 1931).

* WILSON L. B. : «The pathology of splenomegaly, a study of the operative and autopsy material from the Mayo clinic«. (*Surg. gynecol. a obstetr.*, vol. 16, p. 240, 1913), cité par L. Pick (*loc. cit.*).

ZADECK J. : «Aussprache über die Vorträge : Zur klinischen Diagnose und pathologischen Anatomie des Morbus Gaucher». (Med. Klin. 1922, N° 45, p. 1449).

ZADECK J. : «Morbus Gaucher». (*Med. Klin.* 1924, N° 3, p. 78-80).